TITRES

ET

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DU

DOCTEUR LÉON TIXIER



MAI 1920

PARIS
LINOTYPIE, 11, RUE MALEBRANCHE
1920

TITRES SCIENTIFIQUES

Externe des Hôpitaux de Paris, 1900-1902.
Interne provisoire des Hôpitaux de Paris, 1902-1903.
Interne des Hôpitaux de Paris, 1903-1907.
Lauréat de la *Société de Chirurgie* (Prix Demarquay, 1906).
Docteur en médecine, 1907.
Préparateur à la Faculté de Médecine de Paris (Clinique Médicale Infantile), 1907 à 1919.
Chef du Laboratoire de la Clinique Médicale Infantile, 1919-1920.
Membre de la Société de Pédiatrie de Paris, 1908.
Médecin des Hôpitaux de Paris, 1919.
Aide-Major aux 37[e] et 56[e] régiments d'artillerie, 1914-1915.
Aide-Major au Laboratoire de Bactériologie de la 1[re] armée, 1915-1916.
Aide-Major au Centre de Paludéens de la 3[e] région, 1917-1918.
Médecin-chef du 4[e] Secteur médical de la 3[e] région, 1918-1919.

Enseignement

Conférences d'anatomie pathologique à l'amphithéâtre d'anatomie des Hôpitaux, 1908.

Cours de perfectionnement des maladies infantiles. (Hôpital des Enfants Malades, 1907-1920.)

Cours pratique des maladies cutanées et syphilitiques. (Hôpital Saint-Louis, 1919-1920.)

INTRODUCTION

Sous l'influence de mes Maîtres, MM. Hutinel, Chauffard, Jeanselme, Rénon, j'ai dirigé mes recherches vers l'étude clinique et biologique des maladies générales et des maladies infantiles.

Les excellents conseils reçus pendant mon internat de mon très regretté maître Dominici m'ont plus particulièrement engagé à étudier chez l'adulte, puis chez l'enfant, les maladies du sang et des organes hématopoïétiques.

D'autre part, l'étude du liquide céphalo-rachidien et des maladies des méninges m'a spécialement intéressé dès ma première année d'internat, époque à laquelle les belles découvertes des médecins français venaient d'ouvrir aux chercheurs de nouveaux horizons.

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

LISTE CHRONOLOGIQUE DES PUBLICATIONS

1904

1. **Sur un cas grave de tétanos aigu. Emploi du sérum antitétanique et du chloral à hautes doses.** *Soc. Méd. des Hôp. de Paris.* 4 *Nov.* 1904 (en collaboration avec le Pr Jeanselme).

1905

2. **Péritonite généralisée. Perforation d'un ulcère latent du duodénum.** *Soc. Anatomique. Juin* 1905.
3. **Deux cas d'hémorragies méningées ; considérations sur la variabilité clinique du syndrome.** *Archives générales de médecine. Juillet* 1905 (en collaboration avec M. Villaret).
4. **Sur la nature de certains éléments clairs du liquide céphalo-rachidien pathologique.** *Société de Biologie.* 8 *Juillet* 1905 (en collaboration avec M. Villaret).
5. **Les éléments clairs et les transformations cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien pathologique.** *Journal de Physiologie et de Pathologie générales. Septembre* 1905 (en collaboration avec M. Villaret)
6. **Anémie pernicieuse traitée par la radiothérapie. Accentuation très marquée de la réaction myéloïde du sang.** *Société de Biologie.* 4 *Nov.* 1905 (en collaboration avec M. L. Rénon).
7. **Considérations sur quelques éléments cliniques et hématologiques du pronostic de la leucémie lymphoïde traitée par la radiothérapie.** *Soc. Méd. des Hôp. de Paris.* 10 *Nov.* 1905 (en collaboration avec M. L. Rénon).
8. **Quelques considérations sur un cas d'aphasie hystérique consécutif à un traumatisme important de la région rolandique gauche.** *Arch. Générales de Médecine.* 28 *Nov.* 1905.
9. **Variabilité et dissociation des réactions cliniques, cystolo-**

giques et anatomo-pathologiques dane certainss formes de méningitee tuberculeusee. *Société de Biologie.* 16 *Déc.* 1905 (en collaboration avec M. Villaret).

1906

10. **Ascite et pleuréeie opaleecente cbez une cardiaque. Réaction myéloïde considérable du eang.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 23 *Mars* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

11. **Anémie pernicieuse traitée avec succès par la radiothérapie et les injections de sérum antitoxique.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 9 *Mars* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

12. **Sur les albuminee du liquide cépbalo-racbidien pathologique.** *Société de Biologie.* 31 *Mars* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

13. **Examens cythologiques négatifs dans un cae de méningite tuberculeuee : préeence d'une notable quantité d'albumine dans le liquide cépbalo-racbidien.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 8 *Juin* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

14. **Hypsresthésiee douloureuses dane la convalescsnce de la fièvre typboïde.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 22 *Juin* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

15. **Sur un cas de tumeur cérébrale secondaire à une tumeur du sein.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 13 *Juillet* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

16. **Aiguille trouvée dans le cœur d'une morpbinomane ayant succombé trèe rapidement à des accidente infectieux.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 20 *Juillet* 1906 (en collaboration avec M. L. Rénon).

17. **Deux cas de tabès avec poussées de polynucléaires dane le liquide cépbalo-racbidien. Altérations et dieparition rapide de oes éléments cellulaires.** *Soc. de Biologie.* 28 *Juillet* 1906 (en collaboration avec M. Villaret).

18. **Indications opératoires des traumatismee anciens du crâne.** *Revue de Chirurgie. Novembre* 1906.

1907

19. **Anémie coneécutive à des troubles gastro-intestinaux. Variations succeesives de la formule bématologique (anémie eimple, anémie avec myélémie, anémie à type chlorotique).** *Revue Mensuelle des Maladies de l'Enfance. Juin* 1907.

20. **Hémorragies méningées au cours de la méningite tuberculeuse.** *Revue de la Tuberculose. Juin* 1907 (en collaboration avec M. Villaret).

21. **Rapporte entre les fonctions digestives et l'bématopoïèse.** *Thèse de Paris. Juin* 1907.

22. **Les élémsnts cellulaires dans le liquide cépbalo-rachidien après la mort.** *Soc. de Biologie.* 8 *Juin* 1907.

23. **Anémies expérimentales coneécutivss aux ulcérations du**

pylore déterminéee par l'acide chlorhydrique. *Soc. de Biologie.* 8 *Juin* 1907.

24. **Sur la pathogénie dee anémiea consécutives aux ulcérations expérimentalee du pylore.** *Soc. de Biologie.* 15 *Juin* 1907.

25. **Diesociation dee pouvoirs globulicidee et excito-hématopoïétiques dee eubetancee passant dane le sérum sanguin à la euite des ulcérations expérimentalea du pylore.** *Soc. de Biologie.* 6 *Juillet* 1907.

26. **Troublee du rythme respiratoire d'origine nerveuse au cours de la fièvre typhoïde chez l'enfant.** *Archives de Médecine des Enfants. Novembre* 1907 (en collaboration avec M. Nobécourt).

27. **Eclampsie puerpuérale et leucocytoee du liquide céphalo-rachidien.** *Gazette des Hôpitaux.* 5 *décembre* 1907 (en collaboration avec M. Villaret).

28. **Thrombo-phlébite dee einus et hémorragie méningée.** *Soc. Anatomique.* 13 *Déc.* 1906 (en collaboration avec M. R. Voisin).

29. **Maladie de Barlow. Evolution de la formule eanguine pendant la période d'état et pendant la convaleecence.** *Soc. de Pédiatrie.* 17 *Déc.* 1907 (en collaboration avec M. P. Merklen).

1908

30. **Les modificatione du eang dans la maladie de Barlow.** *Gazette des Hôpitaux.* 9 *Janvier* 1908 (en collaboration avec M. P. Merklen).

31. **Le diagnoetic de la tuberculose par les méthodee d'inveetigation récentee et, en particulier, par les réactions à la tuberculine.** *Revue de la Tuberculose.* 1908 (en collaboration avec M. Villaret).

32. **Ictère d'origine hémolytique. Rééistance globulaire des hématies déplasmatieées eensiblement normale.** *Soc. de Biologie,* 11 *Janvier* 1908.

33. **Réactions de la mœlle osseuee dane un cae d'ictère hémolytique.** *Soc. de Biologie.* 18 *Janvier* 1908.

34. **Un cas de cancer latent du cœcum à forme anémique.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 13 *Mars* 1908 (en collaboration avec M. Lereboullet).

35. **Sur un cae de purpura gangréneux.** *Société de Pédiatrie. Mars* 1908 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

36. **Suppuration chronique rénale et périrénale.** *Soc. de Pédiatrie. Mars* 1908 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

37. **La pression artérielle dane la ecarlatine de l'enfant.** *Soc. de Pédiatrie. Mars* 1908 (en collaboration avec M. Nobécourt).

38. **Méningite cérébro-spinale et tétanie chez le nourrisson.** *Soc. de Pédiatrie. Avril* 1908 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

39. **Atrophie optique dans lee affections méningéea dé la première enfance.** *Soc. de Pédiatrie. Juin* 1908 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

40. **A propos de l'encéphalite aiguë hémorragique.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 24 *Juillet* 1908 (en collaboration avec M. R. Voisin).

41. **Les injectione sous-cutanées de sérum physiologique et d'eau de mer chez lee nourrieeons atteints de gastro-entérite. Leur influence respective sur la courbe du poide et lee réactions de la mœllè osseuse.** *Archives de Médecine des Enfants. Août* 1908.

42. **Troubles gastriques par fibrome utérin. Hystérectomie. Guérieon.** *In Thèse Graziani. Paris* 1908.

1909

43. **Anémie grave de type pernicieux chez un tuberculeux.** *Revue de la Tuberculose*. 1909.

44. **Abcès du cerveau, d'origine pulmonaire probable, à symptomatologie atypique.** *Soc. anatomique*. 23 *Avril* 1909 (en collaboration avec M. R. Voisin).

45. **Note sur les altérations de la contractilité musculaire (électro-diagnoetic) au coure de l'ostéopeathyrose.** *Soc. de Biologie. Mai* 1909 (en collaboration avec MM. Larat et R. Voisin).

46. **Hyperesthésies douloureuece dans la fièvre typhoïde chez une enfant de neuf ans.** *Soc. de Pédiatrie de Paris. Mai* 1909 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

47. **Cavernes tuberculeuses biliaires et hydronéphrose chez une enfant de cinq ans.** *Soc. de Pédiatrie de Paris. Mai* 1909 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

48. **Un cas de tuberculose du thymus chez un nourrisson.** *Soc. de Pédiatrie de Paris. Mai* 1909 (en collaboration avec Mlle Peldzer).

49. **L'intradermo-réaction dans la fièvre typhoïde.** *Soc. de Biologie*. 29 *Mai* 1909 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

50. **Note sur l'existence de glandee vasculaires eanguines non décritee juxta-thymiques.** *Soc. de Biologie*. 12 *Juin* 1909 (en collaboration avec Mlle Feldzer).

51. **La mœlle oseeuse des rachitiques.** *Soc. de Biologie. Juin* 1909 (en collaboration avec le Pr Hutinel).

52. **Méningite tuberculeuse et surinfection.** *Gazette des Hôpitaux. Juillet* 1909 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

53. **Un cas d'ostéopsathyrose chez un enfant de 3 ane.** *Archives de Médecine des enfants*. 1909 (en collaboration avec M. R. Voisin).

54. **La leucémie chez le nourrisson.** *Archives de Médecine des Enfants. Septembre* 1909 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

55. **Diagnostic de l'échinococcose par la réaction de fixation. Ses causee d'erreur.** *La Presse Médicale*. 6 *Octobre* 1909 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

56. **Tuberculose du larynx chez un enfant de trois moie.** *Soc. de Pédiatrie de Paris. Octobre* 1909 (en collaboration avec M. Nobécourt).

57. **Hémiplégie par ramollisseement cérébral chez un jeune cardiaque de 12 ane.** *Soc. Anatomique. Octobre* 1909 (en collaboration avec R. Voisin).

58. **Arthropathies auto-toxiques dans un cae d'hémoglobinurie**

paroxystique. *Gazette des Hôpitaux.* 16 *Déc.* 1919 (en collaboration avec J. Troisier).

59. **Forme grave de rachitisme et syndrome transitoire d'anémie pseudo-leucémique.** *Soc. de Pédiatrie de Paris. Décembre* 1909.

60. **Péritonite tuberculeuse latente chez un nourrisson de dix mois.** *Soc. de Pédiatrie de Paris. Décembre* 1909 (en collaboration avec M. J. Troisier).

61. **La tuberculoee du thymus.** *Revue de la Tuberculose. Décembre* 1909 (en collaboration avec Mlle Feldzer).

62. **Lee maladies de la nutrition.** In-*Les Maladies des Enfants*, tome II (en collaboration avec le Pr Hutinel).

1910

63. **Les anémies graves de type pernicieux.** *La Clinique. Janvier* 1910.

64. **La forme ictérique de la leucémie myéloïde. Contribution à l'étude des ictères hémolytiques.** *Gazette des Hôpitaux.* 1er *Février* 1910 (en collaboration avec M. J. Troisier).

65. **La régression pathologique du thymus dans le jeune âge.** *Société de Biologie.* 19 *Février* 1910 (en collaboration avec Mlle Feldzer).

66. **Les modifications histologiques du thymus des athrepsiques.** In-*Thèse Feldzer. Paris* 1910.

67. **Le role hématopoïétique du thymus.** In-*Thèse Feldzer. Paris* 1910.

68. **A propos de la réaction de Meyer dans les néphritee. Importance de la distinction en néphrites congestives et en néphrites dégénératives.** *Société de Biologie.* 19 mars 1910 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

69. **Symphyse caséeuse totale de la plèvre droite chez un enfant de un an et demi.** *Société Anatomique. Mars* 1910.

70. **Considérations cliniques et hématologiquee sur quelques cas de purpuras.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 22 *Avril* 1910 (en collaboration avec M. Nobécourt).

71. **Scarlatine grave, mort rapide. Lésione dee surrénales et du pancréas.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 20 *Mai* 1910 (en collaboration avec M. J. Troisier).

72. **Difficultés du diagnostic entre la méningite cérébro-epinale et les hémorragies méningées.** *Association française de Pédiatrie. Juillet* 1910 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

73. **La régression fibreuse pathologique du thymus chez le veau vaccinifère.** *Société Anatomique. Juillet* 1910 (en collaboration avec M. Martel).

74. **Note sur les glandes juxta-thymiques du veau.** *Société Anatomique.* 31 *Juillet* 1910 (en collaboration avec M. Rubens-Duval).

75. **Méningite cérébro-spinale pré-ourlienne.** *Association française de Pédiatrie. Juillet* 1910 (en collaboration avec M. Hallé).

76. **Traitement ds la chlorose.** *Journal de Médecine de Paris. Septembre* 1910 (en collaboration avec le Pr Hutinel).

77. **Percussion des région sternale et parasternals supérieures chez le nourrisson.** *Journal de Médecine de Paris. Octobre* 1910 (en collaboration avec M. Nobécourt).

78. **Sur un cas d'hémophilie familiale et congénitale traité par les injections sous-cutanées de peptone de Witte.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 21 *Octobre* 1910 (en collaboration avec M. Nobécourt).

79. **Néphrite parenchymateuse. Etat chloroanémique du sang.** *Société de Pédiatrie.* 18 *Octobre* 1910 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

80. **Quelques cas de purpuras traités par les injections souscutanées de peptone de Witte.** *Société de Pédiatrie. Novembre* 1910 (en collaboration avec M. P. Nobécourt).

81. **Note sur le mécanisms de l'albuminurie.** *Société de Biologie de Paris.* 17 *Décembre* 1910 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

1911

82. **Relations entre l'anémie pseudo-leucémique et la leucémie** *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang. Mars* 1911.

83. **Les formee curables ds la tubsrculose aiguë chez l'enfant.** *Archives de Médecine des enfants. Mai* 1911 (en collaboration avec M. Avi-ragnet).

84. **Tuberculose et hypertrophie infantile.** *Revue de la Tuberculose.* 1911.

85. **Quelquss remarques à propos de 1.900 cas d'intra-dermoréaction à la tuberculose chez l'enfant.** *Paris Médical* 1911 (en collaboration avec M. G. Paisseau).

86. **Le traitement pratique des anémies infantiles.** *Paris Médical. Septembre* 1911.

1912

87. **Les lésions du cartilage de conjugaison dans l'achondroplasie.** *Société de Pédiatrie.* 1912.

88. **La tuberculose latsnts des nourrissons, son diagnostic.** *Revue de la Tuberculose. Avril* 1912 (en collaboration avec M. le Pr Hutinel).

89. **La surrénalite et la pancréatite scarlatineuses.** *Archives de Médecine des Enfants. Mai* 1912 (en collaboration avec M. J. Troisier).

90. **Hérédo-syphilis et Maladie de Little.** *Annales des Maladies vénériennes. Décembre* 1912 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

91. **Ostéomalacie infantile.** *Société de Pédiatrie.* 1912 (en collaboration avec M. C. Rœderer).

92. **Lss Anémies du nourrisson.** Rapport à l'*Association Française de Pédiatrie.* 1912.

1913

93. **Sur trois cas d'anémie pernicieuse à type aplastique.** *Soc.*

Médicale des Hôpitaux de Paris. 24 *Janvier* 1913 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

94. **Sur un cas de cirrhose compliquée d'anémie pernicieuse.** *Gazette Médicale de Nantes.* 25 *Janvier* 1913 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

95. **Sur une dystrophie ostéo-musculaire avec nanisme récemment décrite par M. Hutinel.** *La Presse Médicale.* 1er *Février* 1913 (en collaboration avec M. C. Rœderer).

96. **Hématologie et altératione ostéo-médullaires dans la maladie de Barlow.** *Archives de Médecine des Enfants.* Avril 1913.

97. **Sténose hypertrophique du pylore chez un nourrisson. Gastro-entérostomie à l'âge de treize jours. Guérison.** *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris.* 1913 (en collaboration avec M. P. Frédet).

98. **Les injections de peptone de Witte dans le traitement de l'hémophilie familiale et du purpura.** *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang. Juin* 1913 (en collaboration avec M. P. Nobécourt).

99. **Les modifications du sang dans les anémies.** In-*Traité du Sang.* Gilbert et Weinberg. Paris 1913.

100. **Splénomégalie terminée par leucémie.** *Gazette Médicale de Nantes.* 1913 (en collaboration avec M. L. Babonneix).

1916

101. **Nouveau procédé pour la recherche de l'acide picrique dans le sang des ictères simulés.** *Progrès Médical.* 20 *Novembre* 1916 (en collaboration avec M. A. Bernard).

102. **Anévrieme de la crosse de l'aorte avec prédominancs des manifeetations pleuro-pulmonaires.** *Journal de Médecine et de Chirurgie. Novembre* 1916 (en collaboration avec M. A. Bernard).

1917

103. **La recherche de l'acide picrique dans le eang des ictères simulée.** *Bulletin des Soc. pharmacologiques. Mai-Juin* 1917.

104. **Le traitement du paludieme au centre spécial de la 3e Région.** *Le Progrès Médical.* 8 *Décembre* 1917 (en collaboration avec M. Leenhardt).

1918

105. **Les injections systématiques intra-mueculaires de quinine dans le traitement du paludisme.** *La Presse Médicale.* 4 *Mars* 1918 (en collaboration avec M. Leenhardt).

106. **Lss stomatites fuso-spirillairee des eoldats du front et leurs complications cutanées (érythèmes divere) ganglionnaires et viscéralss.** *Le Progrès Médical.* 20 *Juillet* 1918 (en collaboration avec M. Tobé).

1919

107. **Les insuffieances glandulairee en médecine infantile (diagnostic et traitement).** *Le Bulletin Médical.* 8 *Novembre* 1919.

188. **La dysenterie à Balantidium coli en France.** *Gazette des Hôpitaux.* 20 *Novembre* 1919.

109. **Méningite tuberculeuse à polynucléaires chez un nourrisson. Macrophagie intense des bacilles de Koch.** *Soc. de Pédiatrie.* 1919 (en collaboration avec M. R. Le Roy).

1920

110. **Un cae de paludisme autochtone chez un nourrieson de quatre mois.** *Soc. de Pédiatrie. Février* 1920 (en collaboration avec M. Ch. Bidot).

PREMIÈRE PARTIE

LES MALADIES DU SANG ET DES ORGANES HEMATOPOIETIQUES

Rapports entre les fonctions digestives et l'hématopoïèse. (Thèse de Paris, 1907.)

L'influence des troubles gastro-intestinaux sur l'hématopoïèse était une question fort controversée à l'époque où nous avons entrepris nos recherches. En ce qui concerne l'anémie pernicieuse, par exemple, affection au cours de laquelle les troubles gastro-intestinaux sont généralement très accentués, on se rend compte que les auteurs sont loin d'être d'accord sur les relations qui existent entre l'anémie et les modifications du tube digestif. Pour les uns, l'anémie est due à l'atrophie de l'intestin, secondaire elle-même à des lésions des ganglions nerveux ; pour d'autres auteurs, il existe un rapport de cause à effet entre les lésions anatomiques importantes du tractus gastro-intestinal et une forte déglobulisation. Quelques auteurs ont rapporté des observations d'anémies pernicieuses secondaires à des sténoses du pylore cancéreuses ou cicatricielles. D'autre part, on a attribué à l'auto-intoxication d'origine intestinale le rôle principal dans la production des anémies graves. Enfin, on a prétendu que l'hématolyse est directement en rapport avec le passage dans le système porte de poisons bactériens élaborés au niveau de l'intestin.

Par contre, les observations dans lesquelles il est impossible d'incriminer des modifications anatomiques vraiment notables du tube digestif ne sont pas exceptionnelles.

Dans le but d'élucider les rapports qui existent entre les perturbations des fonctions digestives et la constitution des états anémiques, nous avons étudié chez un assez grand nombre de malades les conséquences hématologiques du mauvais fonctionnement du tube digestif. L'intérêt de nos observations ne consistait nullement à constater l'existence d'une hypoglobulie au cours de tel ou tel trouble gastro-intestinal. Les auteurs ont insisté de tout temps sur les rapports de coïncidence qui unissent parfois les troubles gastro-intestinaux au rachitisme, à la maladie de Barlow, à l'athrepsie chez l'enfant ; à la leucémie, à l'anémie pernicieuse chez l'adulte. Ce sont là des faits trop classiques pour que nous ayons besoin d'y insister. Ce que nous avons cherché à mettre en lumière, c'est le parallélisme qui

peut exister entre l'amélioration ou l'aggravation des troubles gastro-intestinaux et le degré de l'anémie.

Le point de départ de notre travail avait été de vérifier les connexions qui existaient entre un trouble fonctionnel plus ou moins profond de l'appareil d'élaboration des sucs nutritifs (tube digestif) et l'appareil de distribution de ces sucs (milieu sanguin). Nous pensions, sans en avoir de preuve absolue, que le sang devait être d'autant plus pauvre et se rénover d'autant moins facilement que les matériaux d'apport étaient en quantité restreinte ou assimilés d'une façon insuffisante. Comme nous aurons occasion de le voir en étudiant la pathogénie de cette importante question, l'expérimentation vint nous démontrer que notre idée théorique première était en partie mal fondée. En effet, même chez des animaux dont les perturbations des fonctions digestives persistèrent pendant des mois, nous avons toujours trouvé les organes hématopoïétiques en état d'hyperactivité fonctionnelle manifeste ; malgré les lésions importantes du tube digestif, les réactions cellulaires de la moelle osseuse étaient plus que suffisantes pour assurer la rénovation sanguine dans des conditions normales.

Après avoir résumé très rapidement les faits concernant les anémies de cause digestive que nous avons rassemblés chez l'adulte, chez les enfants de différents âges et chez les animaux d'espèces différentes, nous essaierons de dégager le mécanisme des lésions du sang en interprétant les résultats de nos recherches cliniques et expérimentales.

***

Nous avons cherché quelle serait la façon à la fois la plus rigoureuse et la plus démonstrative de nous rendre compte chez l'homme du bon ou du mauvais fonctionnement du tube digestif sur l'état du sang. Il nous a semblé que ce résultat serait obtenu dans les meilleures conditions en pratiquant des examens hématologiques en série, avant et en un temps plus ou moins long après une gastro-entéro-anastomose chez des malades anémiés, atteints de sténose pylorique. Nous ne pouvions être mieux placé, en étudiant des cas relevant de la chirurgie, pour examiner chez l'adulte les rapports qui semblent exister entre les troubles gastriques et l'état du sang ; il n'y avait, en effet, chez ces malades, aucune affection aiguë ou chronique surajoutée en évolution, susceptible de modifier les résultats hématologiques. Chez tous les malades dont le fonctionnement normal du tube digestif fut définitivement assuré par une gastro-entéro-anastomose, le relèvement du taux des hématies se fit progressivement. Nous constations, d'autre part, les progrès de l'anémie consécutive à une sténose pylorique dans le cas où l'intervention s'était bornée à une simple laparotomie exploratrice. Enfin, venant confirmer le rapport qui existait entre ces deux groupes de faits opposés, nous avons pu voir l'anémie s'accentuer après une première intervention inefficace, puis se réparer complètement à la suite d'une seconde opération couronnée de succès. Ces faits, qui possèdent toute la précision d'une expérience, mettent en évidence les liens étroits qui existent entre les perturbations des fonctions digestives et les modifications du sang.

D'une façon générale, les anémies consécutives aux troubles fonction-

nels chroniques les plus divers du tube digestif, revêtent des modalités hématologiques sensiblement différentes chez l'adulte et chez le jeune enfant. Chez l'adulte, nous avons toujours trouvé un parallélisme assez net entre le bon ou le mauvais fonctionnement du tractus gastro-intestinal et la disparition ou l'accentuation de l'anémie. La régularisation des fonctions digestives fut presque toujours suivie d'une rénovation sanguine complète, sans le secours d'aucune thérapeutique adjuvante considérée comme spécifique des états anémiques. Chez le jeune enfant, n'ayant pas dépassé trente mois environ, les anémies sont beaucoup plus tenaces, elles s'accentuent même bien souvent après la guérison apparente des accidents intestinaux. Tandis que chez l'adulte les caractères hématologiques principaux consistent en hypoglobulie, avec augmentation presque constante de la valeur globulaire ; chez l'enfant, la diminution importante de la valeur globulaire est beaucoup plus caractéristique que l'hypoglobulie, variable d'intensité suivant les cas. Il est même assez fréquent d'observer chez le même petit malade, à quelques jours ou à quelques semaines d'intervalle, différents types d'anémies infantiles (anémie simple, anémie avec myélémie, anémie à type chlorotique).

Nous avons pratiqué plusieurs séries d'expériences chez des animaux d'espèces différentes, en variant pour chacune d'elles la cause pertubatrice des fonctions digestives. Tantôt nous provoquions une irritation prolongée du tube digestif au moyen du sulfate de soude, tantôt nous soumettions les animaux à une alimentation insuffisante ou de mauvaise qualité ; tantôt enfin nous déterminions un traumatisme plus grave (ulcération circulaire du pylore au moyen de l'acide chlorhydrique après gastrotomie). Nous avons pu voir qu'aux troubles expérimentaux légers ou graves apportés dans le fonctionnement du tube digestif correspondait, du vivant des animaux, une hypoglobulie passagère ou durable et nécropsiquement toute une gamme de modifications des organes hématopoïétiques. La rate, principal organe destructeur des hématies altérées, était le siège d'une macrophagie notablement exagérée ; la moelle osseuse, principal organe au niveau duquel sont normalement élaborées les hématies, était en réaction d'autant plus marquée que les fonctions digestives avaient été plus profondément troublées. Ces faits expérimentaux mettaient en évidence que les organes hématopoïétiques ne demeuraient nullement au-dessous de la tâche qui leur incombait, puisque leurs rôles destructeur (rate) et réparateur (moelle osseuse) étaient accrus dans des proportions importantes. Ces faits nous indiquaient qu'une substance hémolysante devait détruire les globules rouges dans le milieu sanguin. Dans le but de vérifier cette hypothèse, nous avons déterminé chez une série de lapins des anémies importantes à la suite d'une ulcération limitée du pylore non accompagnée d'hémorrhagie ; le sérum de ces animaux s'est montré nettement globulicide pour les hématies de la même espèce animale.

***

Trois mécanismes principaux sont généralement invoqués pour expliquer la production des anémies de cause digestive ; ou bien il s'agit d'une insuffisance fonctionnelle des organes hématopoïétiques (théorie de l'anhématopoïèse) ; ou bien il s'agit d'une destruction des globules rouges par

une substance hémolysante (théorie de l'hémolyse) ; enfin, lorsque la lésion du tractus gastro-intestinal s'accompagne d'hémorragies macroscopiques ou microscopiques, c'est-à-dire avec ou sans histoire clinique, l'anémie pourrait être en grande partie expliquée par des déperditions globulaires importantes, soit par leur abondance, soit par leur répétition.

Nous avons systématiquement examiné les modifications du sang et des organes hématopoïétiques secondaires aux troubles les plus divers du tube digestif, aussi bien chez l'adulte que chez les enfants de différents âges et les animaux d'espèces différentes ; et, par l'interprétation de nos résultats, dégagé la part qui revient à chacun des trois facteurs pathogéniques généralement invoqués pour expliquer le mécanisme des lésions du sang (hémorrhagies, anhématopoïèse, hémolyse).

Hémorrhagies. — Il est incontestable que des hémorrhagies abondantes et répétées peuvent entraîner un état d'anémie plus ou moins marqué ; leur cessation est, dans la majorité des cas, suivie d'une réparation sanguine complète, à condition, toutefois, qu'il n'existe aucune autre cause de déglobulisation. Nous estimons néanmoins qu'il ne faudrait pas en exagérer l'importance, pour expliquer les anémies de cause digestive, surtout dans les cas où elles ne seraient ni particulièrement abondantes, ni particulièrement répétées. En effet, lorsque nous avons pratiqué, chez plusieurs malades atteints de sténose du pylore, des examens de sang en série, nous avons constaté un degré d'anémie très accentué dans les cas pour lesquels il était impossible d'incriminer la moindre hémorrhagie, ni récente, ni ancienne (ulcus cicatrisé depuis plusieurs années). L'anémie était sensiblement de même degré chez une malade dont un ulcère du pylore avait donné lieu, quelques semaines avant l'intervention, à des hémorrhagies vraiment sérieuses. Dans ces deux groupes de faits, la rénovation sanguine s'effectuait après la gastro-entéro-anastomose exactement dans le même temps et dans les mêmes limites. Dans le même ordre d'idées, nous avons eu l'occasion de constater chez une typhoïdique qu'une série d'hémorrhagies intestinales extrêmement importantes avait entraîné un état anémique moins accentué qu'une longue période de diarrhée profuse. Le retour du nombre des hématies au voisinage d'un chiffre normal avait été plus rapide dans le premier cas que dans le second. Ces faits nous montrent que la déperdition de petites quantités de sang, au cours d'une affection ulcéreuse simple ou néoplasique du tube digestif, ne doit pas être une cause de déglobulisation bien importante. Nous le croyons d'autant plus que nous n'avons pu trouver la plupart du temps aucune différence hématologique notable entre les malades ayant eu des hémorrhagies même récentes et ceux pour lesquels il était impossible d'incriminer la moindre hémorrhagie.

Anhématopoïèse. — Si, comme nous l'avions pensé *a priori* au début de nos recherches, l'anhématopoïèse avait eu une importance capitale, nous aurions dû trouver des signes d'insuffisance fonctionnelle des organes hématopoïétiques à l'autopsie de nos malades anémiques ayant succombé aux progrès de leur affection gastro-intestinale. Sur un assez grand nombre de cas nous n'avons pu trouver qu'exceptionnellement des faits de cette nature. Même chez des malades dont l'alimentation était notoirement insuffisante depuis plusieurs semaines, la moelle osseuse était plus que suffisamment active pour assurer la rénovation sanguine dans des conditions nor-

males. Nous avons fait les mêmes constatations sur un lapin, chez lequel nous avions déterminé une ulcération du pylore et que nous avions ensuite laissé mourir d'inanition : la réaction de la moelle osseuse avait été aussi active que chez des animaux opérés de façon identique et ayant reçu une alimentation normale.

Chez l'adulte, nous n'avons pu, personnellement, observer un seul cas qui puisse plaider en faveur de ce mécanisme pathogénique. Par contre, chez le jeune enfant, il nous fut possible de trouver deux faits mettant en évidence que l'anhématopoïèse peut être incriminée à cet âge dans certains cas d'anémies de cause digestive. Le premier fait, d'ordre anatomo-pathologique, se rapportait à une enfant de quatorze mois chez laquelle une gastro-entérite grave, ayant évolué depuis plusieurs semaines, avait entraîné une déglobulisation rapide. Nous trouvions à l'autopsie, en différentes parties du squelette, une moelle osseuse réduite à quelques minces traînées de moelle rouge dont les éléments cellulaires représentaient pour la plupart des formes vieillies et dégénérées. La rate présentait de très nombreuses lésions tuberculeuses en évolution. La valeur fonctionnelle de la moelle osseuse était dans ce cas manifestement insuffisante.

Le second fait, d'ordre hématologique, plaidant indirectement en faveur de l'anhématopoïèse chez le jeune enfant, nous était fourni du vivant des malades par les examens du sang. La facilité avec laquelle les réserves en fer de l'organisme s'épuisent dans le premier âge a été mise en lumière par un certain nombre d'auteurs durant ces dernières années et nous avons pu en vérifier toute l'exactitude. Il nous semble possible de rattacher à l'anhématopoïèse les anémies assez fréquentes chez l'enfant âgé de moins de trente mois ayant présenté des troubles digestifs, anémies caractérisées au point de vue hématologique par une diminution relativement plus importante de la quantité de l'hémoglobine que du chiffre des globules rouges.

Ainsi, d'après les nombreux faits cliniques et expérimentaux que nous avons observés, nous arrivons à cette conclusion que l'anhématopoïèse ne peut être qu'exceptionnellement invoquée comme facteur pathogénique principal des anémies de cause digestive.

Hémolyse. — La théorie de l'hémolyse, placée sur le même plan que celle de l'anhématopoïèse par certains auteurs, nous semble, au contraire, devoir jouer un rôle prépondérant dans le mécanisme des anémies secondaires à des troubles gastro-intestinaux. La concordance de la majorité de nos faits anatomo-pathologiques nous fournissait d'excellents arguments en faveur de cette théorie hypothétique et nous engageait à rechercher le pouvoir hémolytique du sérum sanguin des animaux rendus anémiques à la suite d'une ulcération pylorique.

Dans les différents groupes d'observations que nous avons recueillies (adultes, enfants, expérimentation), nous trouvions, en effet, des modifications du sang et des organes hématopoïétiques, sinon de même intensité du moins essentiellement de même signification. Au niveau de la rate, nous notions les reliquats d'une destruction globulaire exagérée, sous forme d'une accentuation des phénomènes de macrophagie ; au niveau de la moelle osseuse, nous trouvions une prolifération cellulaire beaucoup plus importante que normalement. Ces organes n'étaient ni l'un ni l'autre fonctionnellement insuffisants et leur hyperactivité témoignait en faveur de la destruction des

hématies dans l'économie, au fur et à mesure de leur production, par une substance hémolysante.

Il nous était d'ailleurs facile, pour démontrer l'existence des hémolysines, de reproduire chez des lapins des lésions pyloriques exactement semblables à celles que nous avions déterminées chez des animaux de la même espèce, et qui avaient eu pour conséquence une anémie importante et des modifications des organes hématopoïétiques dont la nature semblait confirmer pleinement la théorie de l'hémolyse. Nous avons orienté nos recherches dans ce sens et nous avons mis en évidence ce fait, dont nous n'avons trouvé aucun exemple précis dans la littérature médicale, que le sérum des animaux rendus anémiques à la suite d'une ulcération du pylore, n'ayant déterminé aucune hémorrhagie, contenait en suspension une substance toxique pour les globules rouges de la même espèce animale, substance possédant les principaux caractères des hémolysines.

En comparant les faits de signification identique, observés chez l'homme et chez l'animal, il nous a semblé que la substance contenue dans le sérum sanguin possédait une double action portant, l'une sur les globules rouges, l'autre sur le système hématopoïétique et en particulier sur la moelle osseuse. C'est ce que nous avons pu démontrer.

Le sérum d'un animal rendu anémique à la suite d'une ulcération limitée du pylore était bien doué d'un pouvoir toxique à l'égard des hématies. L'hypoglobulie importante constatée quelques jours après l'opération, résultait d'une destruction massive des hématies dans le milieu sanguin. Nous en avions une preuve indirecte en constatant au niveau de la rate les traces d'une hématolyse des plus actives (nombre considérable de macrophages bourrés de pigment ocre) et une preuve directe par l'hémolyse des hématies d'un lapin normal, que nous déterminions en faisant agir sur celles-ci le sérum de nos lapins anémiques. Cette action ne doit pas être constante et indéfinie ; elle doit être sans doute limitée par la production d'antihémolysines d'activité variable qui s'opposent à la destruction constante des globules rouges ; elle doit être également limitée dans une certaine mesure par l'augmentation de la résistance globulaire, comme cela s'observe au cours de certaines anémies graves symptomatiques. Il est néanmoins fort probable que cette association de causes empêchantes doit être insuffisante, puisque l'hypoglobulie est susceptible de persister au delà du temps nécessaire à la constitution des antihémolysines et de l'augmentation de la résistance globulaire.

Mais les substances qui passent dans le sérum sanguin à la suite d'une ulcération expérimentale du pylore possèdent, en dehors d'un pouvoir globulicide, une action stimulante vis-à-vis de la moelle osseuse. Toute destruction globulaire (hémolyse, saignée, etc.) étant habituellement suivie d'une prolifération des éléments cellulaires de la moelle osseuse, il pourrait sembler assez difficile de dissocier, à l'examen anatomique, les réactions médullaires entraînées par la destruction globulaire de celles qui sont la conséquence directe d'une action excito-hématopoïétique spéciale. Des constatations hématologiques, physiologiques, anatomo-pathologiques nous ont montré que cette action excito-hématopoïétique était indéniable, qu'elle se produisait très rapidement, avant même l'action hémolysante, qu'elle était enfin indépendante de cette dernière.

En effet, nous avons remarqué, en pratiquant des examens journaliers du sang, que les anémies consécutives aux ulcérations expérimentales du pylore étaient presque toujours précédées d'un stade d'hyperglobulie ; le début, l'intensité et la durée de cette période étant variables suivant les animaux. Il nous était assez facile d'obtenir une preuve physiologique du pouvoir excito- hématopoïétique de la substance qui passait dans le sérum sanguin des animaux opérés dans les conditions que nous avons indiquées. Il nous suffisait d'injecter dans la veine marginale d'un lapin normal quelques centimètres cubes du sérum d'un animal de la même espèce, chez lequel une ulcération tout à fait récente du pylore avait déterminé une hyperglobulie manifeste. Le sérum, nullement teinté par de l'hémoglobine, s'est montré nettement excito-hématopoïétique dans un cas, déterminant une hyperglobulie de 1.250.000 globules qui s'atténuera les jours suivants ; dans un autre cas, le sérum recueilli, au contraire, en plein stade d'hypoglobulie, légèrement teinté par de l'hémoglobine, détermina une hyperglobulie de 800.000 globules, de durée extrêmement courte, à laquelle succéda une hypoglobulie de 400.000 globules. Le nombre des globules rouges de ces deux lapins était redevenu normal du deuxième au cinquième jour après l'injection intra-veineuse.

L'examen de la moelle osseuse des animaux, ayant succombé quelques jours après une ulcération du pylore, nous fournit encore une preuve de l'action spéciale exercée sur les organes hématopoïétiques par les substances qui passent dans le sérum sanguin. En effet, lorsqu'on détermine des anémies expérimentales par soustraction de quantités assez importantes et répétées de sang, les éléments de la moelle osseuse se multiplient activement pour combler le déficit en éléments figurés du sang. Dans ces conditions, on observe une prolifération de toutes les cellules normales de la moelle osseuse : hématies nucléées, myélocytes basophiles, amphophiles, éosinophiles, mégacaryocytes (Dominici). Chez les animaux anémiés à la suite d'une ulcération du pylore, tandis que deux variétés de cellules sont à l'état de prolifération évidente (hématies nucléées, myélocytes amphophiles), deux autres variétés cellulaires sont pour ainsi dire frappées de mort (mégacaryocytes, myélocytes éosinophiles). Ces faits mettent en évidence que, dans ces conditions, les réactions de la moelle osseuse ne sont nullement superposables à celles qui seraient la conséquence de saignées successives ; ils nous montrent qu'une action spéciale, pour ainsi dire élective, est exercée par les substances en circulation dans le sérum sanguin sur les différents éléments cellulaires de la moelle osseuse.

LES ANÉMIES DE L'ADULTE

Les anémies graves de type pernicieux étaient, pour la plupart, considérées autrefois comme des affections protopathiques. A la suite des travaux de M. Marcel Labbé, de M. Vaquez et de son élève, Aubertin, le cadre des anémies symptomatiques s'élargit au détriment des anémies protopathiques.

Nous avons trouvé un certain nombre de faits cliniques confirmant cette manière de voir.

Un cas de cancer latent du cœcum à forme anémique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 13 mars 1908.) En collaboration avec M. Lereboullet.

Un homme de cinquante-six ans présente pendant plus d'un an les signes cliniques et hématologiques d'une anémie pernicieuse. Les fonctions gastro-intestinales s'accomplissaient normalement. Tandis que, au cours de l'anémie protopathique, on observe l'augmentation de la valeur globulaire, une leucopénie assez marquée et un chiffre relativement élevé d'hématies nucléées, la diminution de la valeur globulaire, une leucocytose légère et une quantité restreinte d'hématies nucléées caractérisent habituellement les anémies symptomatiques. La formule sanguine de notre malade n'appartenait pas à cette dernière catégorie. La leucopénie constatée à diverses reprises (3.800, 2.200), la quantité importante d'hématies nucléées (5 % leucocytes), rapprochaient ce cas des anémies symptomatiques. Et pourtant, l'autopsie nous montrait un cancer du cœcum non adhérent enfoui sous une masse de graisse.

Ce fait montre donc une fois de plus qu'il ne faut pas établir entre les deux groupes d'anémies graves de démarcations trop tranchées et qu'il n'existe aucun signe hématologique caractéristique de l'anémie pernicieuse essentielle.

D'autre part, cette observation prouve qu'à côté du cancer de l'estomac, une place doit être faite au cancer du cœcum, parmi les affections néoplasiques susceptibles d'entraîner comme seul symptôme un syndrome d'anémie grave de type pernicieux. Il est donc légitime de décrire une *forme anémique du cancer du cœcum.*

Anémie grave de type pernicieux chez un tuberculeux. (*Revue de la Tuberculose*, 1909.)

La tuberculose est une maladie anémiante, mais il est rare que la déglobulisation atteigne un degré assez important pour que le tableau clinique et hématologique rappelle celui des anémies pernicieuses.

Un homme de quarante-deux ans, ancien paludéen et dysenterique, présente, dix-huit mois avant son entrée à l'hôpital, des signes de tuberculose pulmonaire qui s'aggravent progressivement. Cet homme est d'une pâleur de cire. Le dernier examen du sang donne : R. 755.000 ; Bl. 8.000 ; Hémoglobine 10 %. Aucune réaction myéloïde du sang.

On sait que, suivant les caractères trouvés à l'examen du sang, on distingue trois formes d'anémies graves : une forme plastique, de beaucoup la plus fréquente, caractérisée par les signes de réaction de la moelle osseuse (hématies nucléées et myélocytes assez nombreux dans le sang circulant), une forme hypoplastique dans laquelle la réaction de la moelle osseuse ne se traduit que par une ébauche de réaction (hématies nucléées rares) ; enfin une forme aplastique, véritable anémie pernicieuse progressive, dans laquelle la réaction myéloïde du sang fait défaut et qui, de ce fait, est beaucoup plus grave.

Dans l'anémie pernicieuse d'origine tuberculeuse, la majorité des observations publiées appartiennent au type plastique, notre observation est du type hypoplastique ; en effet, si nous n'avons jamais pu mettre en évidence, même en multipliant les examens, ni hématies nucléées, ni myélocytes, ni poïkilocytose, ni polychromatophilie, par contre la leucocytose légère et la

polynucléose (85 %) indiquaient une certaine réaction des organes hématopoiétiques que nous avons d'ailleurs retrouvée à l'autopsie.

Sur un cas de cirrhose compliquée d'anémie pernicieuse. (En collaboration avec M. L. Babonneix).

On connaît depuis longtemps les rapports de l'anémie pernicieuse avec les néphrites et en particulier avec les néphrites chroniques. Par contre, les relations qui unissent les cirrhoses à la maladie de Biermer sont encore loin d'être élucidées et les classiques ou les passent sous silence ou se contentent de les mentionner.

Une femme de quarante-deux ans est atteinte depuis des années d'une cirrhose hypertrophique. Une anémie grave de type pernicieux survient comme épisode terminal. L'examen du sang donnait : R. 1.104.000 ; Bl. 11.006 ; Hémoglobine 20 % ; Polynucléaires neutrophiles 74 %. Aucune réaction myéloïde du sang. La moelle osseuse était en réaction plastique modérée. Les lésions du foie étaient, comme cela est si fréquent, de caractères mixtes : alcoolique par la distribution du tissu de sclérose ; localisation périvasculaire, surtout périportale, biliaire par la richesse du tissu nouvellement formé en néo-canalicules.

Fait essentiel, au point de vue du diagnostic, c'est que l'anémie s'accompagnait de leucocytose. Ce caractère nous a permis d'affirmer, dès le premier examen, qu'il s'agissait d'une anémie symptomatique et non protopathique.

En d'autres termes, si la leucopénie ne permet pas d'éliminer les anémies symptomatiques, il est vraiment exceptionnel que la leucocytose soit observée au cours de l'anémie pernicieuse essentielle.

Les anémies pernicieuses protopathiques aplastiques sont plus rares que les anémies pernicieuses symptomatiques. Dans quelques cas, le diagnotic est particulièrement difficile, en raison des symptômes nerveux prédominants. En voici quelques exemples typiques.

Sur trois cas d'anémie pernicieuse à type aplastique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 24 janvier 1913.) En collaboration avec M. L. Babonneix.

Une femme de trente-huit ans présente une parésie spasmodique des membres inférieurs avec exagération des réflexes rotuliens et achilléens, signe de Babinski positif, mais sans trépidation épileptoïde. La malade est confinée au lit depuis quelques semaines. Les téguments et les muqueuses sont décolorés. L'examen du sang donne : R. 720.000 ; Bl. 3.600 ; H. 30 % ; Polynucléaires 48 %. Absence de réaction myéloïde.

Un enfant de onze ans et demi a eu à sept mois, deux ans et cinq ans des convulsions. Depuis, il est resté très nerveux. Depuis un mois, anémie et subictère. Quelques symptômes nerveux attirent l'attention : mictions involontaires, exagération des réflexes tendineux, signe de Kernig, léger clonus du pied, état nerveux très accusé. R. 550.000 ; Bl. 1.200 ; H. 15 % ; Polynucléaires 34. Absence de réaction myéloïde. La moelle osseuse paraît rouge et non graisseuse. Aussi aurait-on pu croire, à un examen rapide, à une discordance absolue entre l'état du sang et celui de la moelle, entre l'aplastie sanguine et l'activité médullaire. Il n'y avait là qu'une apparence grossière. Les zones qui semblaient constituées par de la moelle rouge

étaient, en réalité, constituées par de simples hémorrhagies. C'est là une curieuse constatation, capable d'induire en erreur et qui n'a été signalé qu'une fois (Muir) dans l'anémie pernicieuse.

LES ANÉMIES DU NOURRISSON

Rapport à l'*Association internationale de Pédiatrie*, Congrès de 1912.

Ce rapport contient le résumé de mes recherches sur les anémies infantiles effectuées de 1906 à 1912 dans le service de mon maître, le Professeur Hutinel.

Les PARTICULARITÉS HÉMATOLOGIQUES peuvent ainsi se résumer :

a) Quelles que soient la cause et le degré de l'anémie on note la *fréquence et l'intensité de la réaction myéloïde du sang*. Les normoblastes sont les plus communément observés, mais il n'est pas rare, en multipliant les examens pour un cas donné de rencontrer des microblastes et des mégaloblastes ; on trouve aussi des myélocytes et des formes de transition entre le myélocyte et le polynucléaire.

Ce fait s'explique par la constitution de la moelle osseuse qui, très riche en éléments cellulaires, réagit avec une extraordinaire rapidité aux sollicitations toxi-infectieuses et aux déperditions sanguines.

b) Une *diminution très marquée de la teneur du sang en hémoglobine* avec abaissement de la valeur globulaire au dessous de l'unité est aussi un caractère spécial des anémies du premier âge.

C'est une des raisons pour lesquelles les anémies de cause digestive sont si communes. Le rôle de l'épuisement rapide des réserves ferrugineuses est considérable à cet âge et nous en trouvons une preuve dans la lenteur de l'évolution naturelle de l'anémie, même après régularisation apparente des fonctions digestives.

c) *L'anémie avec splénomégalie et myélémie* semble bien particulière aux premières années de la vie. La quantité parfois considérable d'hématies nucléées, constatées sur les lames de sang sec, témoigne de la réaction très vive des organes hématopoïétiques. C'est dans ces conditions que les formes d'irritation du noyau sont facilement observées ; de même la réaction mégaloblastique est assez commune.

L'ÉTUDE DES ORGANES HÉMATOPOÏÉTIQUES permet de distinguer des caractères de suractivité fonctionnelle, et des signes d'épuisement de la moelle osseuse.

La *suractivité fonctionnelle* se manifeste par une vascularisation plus intense et par une division plus active des cellules surabondamment nourries. La prolifération des éléments myéloïdes est le fait des karyokinèses, plus que des divisions directes. Elles donnent naissance à des cellules de plus en plus petites qui s'accroissent vite pour égaler ou dépasser les dimensions des cellules mères.

Nous avons trouvé, dans quelques cas, des différences de structure entre la moelle diaphysaire et celles de canaux de Havers. Aussi, quand on parle

de la qualité d'une réaction médullaire, serait-il indispensable de spécifier la région où a été prélevé l'échantillon de moelle examiné. Généralement, la suractivité fonctionnelle aboutit à la prédominance des myélocytes, quelquefois à celle des hématies nucléées.

Dans les anémies graves du nourrisson, la production des hématies est trop hâtive pour qu'elles puissent arriver toutes à maturité. Le noyau est alors expulsé avant élaboration complète de l'hémoglobine ; l'hématie est basophile ou polychromatophile, au lieu de prendre franchement les colorants acides. Dans ces conditions, l'anisocytose est fréquente. En effet, normalement, seuls les normoblastes se transforment en erythrocytes de dimensions sensiblement égales qui passent dans le sang. Les microblastes et les mégaloblastes assurent uniquement la perpétuité de la souche des hématies nucléées (Dominici). Au cours des anémies, les hématies nucléées de toutes dimensions donnent naissance à des globules rouges de taille correspondante, d'où anisocytose. Enfin, la réaction est micro ou mégaloblastique, quand les cellules mères passent dans le sang périphérique.

En ce qui concerne l'éosinophilie médullaire, le noyau est souvent pycnotique, surtout au cours de certaines inflammations.

Les mégacaryocytes sont souvent aussi atteints dans leur vitalité (pycnose et chromatolyse du noyau). Leur activité macrophogique s'exerce surtout à l'encontre des polynucléaires dans les anémies consécutives aux infections, à l'encontre des globules rouges dans les anémies par hémolyse.

Les caractères de l'épuisement fonctionnel de la moelle osseuse seront avant tout des caractères cytologiques. Les caractères macroscopiques sont souvent trompeurs. Une moelle rouge peut être tout simplement hémorrhagique, sans réacion d'hyperplasie.

On peut opposer aux réactions parfaites, précédemment étudiées, les réactions imparfaites où les éléments n'arrivent pas à maturité. Suivant le degré d'évolution des cellules, la réaction est dite larvaire ou embryonnaire.

La *réaction larvaire* est caractérisée par la prolifération exclusive ou prédominante de myélocytes orthobasophiles qui ne peuvent élaborer dans leur protoplasma les granulations différenciées (type de la syphilis héréditaire).

Dans les *réactions embryonnaires*, le caractère indifférencié est encore plus accusé, puisque les cellules embryonnaires prolifèrent seules. Souvent on dit alors, surtout quand les cellules sont de petite taille, qu'il y a transformation lymphoïde de la moelle osseuse. Il serait d'ailleurs plus exact de dire que l'évolution myéloïde a fait défaut (Rubens-Duval).

Les îlots de tissu lymphoïde sont particulièrement fréquents chez les rachitiques anémiques. Nous leur avons vu revêtir dans ces conditions plusieurs aspects : soit agglomération de cellules embryonnaires à noyau clair, soit juxtaposition dense ou clairsemée de petites cellules à noyau contracté, soit enfin disposition classique du follicule lymphatique avec centre clair. Ce dernier aspect est plus rare.

L'*aplasie médullaire* est le dernier terme de l'épuisement. L'anémie aplastique est exceptionnelle chez le nourrisson.

L'aplasie médullaire peut être réalisée par le même mécanisme que chez l'adulte. Comme l'a montré Rubens-Duval, elle est alors identique à la régression normale du tissu myéloïde ; celui-ci étant remplacé par des

vésicules adipeuses, la graisse est élaborée au sein des cellules conjonctives fixes du tissu réticulé. Ce qui reste alors du tissu myéloïde tend à réagir de façon anormale : réactions larvaires et embryonnaires.

Il nous a semblé que, dans un certain nombre de cas, la réaction médullaire aplastique s'écartait de la réaction physiologique pour revêtir le type de la réaction fibreuse pathologique décrite pour le ganglion par Ruhens-Duval et Fage et pour le thymus par Tixier et Mlle Feldzer. En effet, chez quelques hérédo-syphilitiques étudiés avec Sevestre, nous avons pu voir une nappe de tissu conjonctif se substituer au tissu myéloïde. Les oblitérations vasculaires sont ici particulièrement communes ; les phénomènes de macrophagie sont évidents ; les signes de régression cellulaire très accusés ; la plasmolyse, la caryolyse, la pycnose des éléments évolués et la disparition des cellules souches achèvent de donner à ces moelles osseuses leurs caractères d'inactivité fonctionnelle.

Rapports entre l'état du sang et des organes hématopoïétiques. — Dans bien des cas, la réaction myéloïde du sang, la polynucléose, l'éosinophilie traduisent l'hyperplasie des cellules correspondantes de la moelle osseuse. Toutefois, dans certaines formes d'anémies graves, ce parallélisme manque de netteté et il devient difficile d'être fixé sur la qualité des réactions médullaires en se basant uniquement sur les caractères des modifications du sang.

C'est ainsi que chez quatre hérédo-syphilitiques, les réactions du sang sont superposables, alors que les réactions médullaires répondent à quatre types différents.

Ces constatations nous montrent le polymorphisme des réactions médullaires pour une variété d'anémie donnée. Comme l'a montré Dominici pour les anémies expérimentales, tout est question de dose, puisqu'il suffit de faire varier les conditions de l'expérience pour obtenir tous les intermédiaires, depuis l'hyperplasie la plus minime, jusqu'aux dégénérescences totales.

D'une façon générale, les réactions larvaires et embryonnaires de la moelle sont plus communes chez le nourrisson que chez l'adulte. En outre, les signes d'hématopoïèse extra-médullaire sont plus exubérants et plus faciles à mettre en évidence.

L'hémolyse joue un rôle prépondérant dans le déterminisme des anémies des nourrissons. On trouve tous les intermédiaires entre la destruction globulaire assez rapide qui s'accompagne d'ictère (ictère du nouveau-né) et la déglobulisation minime mais prolongée qui se traduit par une anémie de degré variable, avec ou sans splénomégalie. Au cours des affections parasitaires, microbiennes, au cours des intoxications, le mécanisme de la destruction sanguine est sensiblement différent, il n'en est pas moins établi que le rôle de l'hémolyse paraît prépondérant.

Ces données sont intéressantes à connaître pour permettre d'instituer une thérapeutique rationnelle des anémies du nourrisson.

Les formes légères ou d'intensité moyenne guérissent très vite sous l'influence des thérapeutiques usuelles (protoxalate de fer). Au contraire, quand il s'agit d'anémies graves, d'anémies avec splénomégalie et myélé-

mie (anémie pseudo-leucémique), les résultats sont différents. On peut dire que la thérapeutique des anémies graves de type pernicieux est incertaine et empirique, elle ne repose sur aucune base pathogénique et il est impossible d'en prévoir les effets pour un cas donné. Parmi les agents thérapeutiques susceptibles de simuler l'hématopoïèse, il convient de citer le fer, l'arsenic, l'opothérapie, les rayons X, le sérum hémopoïétique de Carnot. Chaque traitement comporte à son actif un certain nombre de succès, mais il semble difficile, quand il s'agit d'un cas donné, d'en préciser les indications respectives.

LES ÉTATS LEUCÉMIQUES DU SANG

La forme ictérique de la leucémie myéloïde. Contribution à l'étude des ictères hémolytiques. (*Gazette des Hôpitaux*, 1er février 1910.) En collaboration avec M. Jean Troisier.

Un homme de quarante-six ans est atteint de leucémie myéloïde. R. 2.712.000 ; Bl. 480.000 ; H. 90 %. Un symptôme insolite attire l'attention : l'ictère, dont nous n'avons trouvé mention dans aucune observation de leucémie.

Aucune manifestation d'ordre hépatique ne pouvait expliquer cet ictère. D'autre part, l'examen biologique du sang nous prouvait qu'il s'agissait d'un ictère hémolytique. L'examen de la résistance globulaire décelait une fragilité des hématies très marquée, puisque l'hémolyse se produisait dans la solution de NaCl à 0,66 %/o (0,48 à l'état normal) Cette fragilité globulaire était aussi accentuée que dans les cas typiques d'ictères hémolytiques décrits par M. Chauffard. L'anémie, les modifications des hématies, la cholémie, et l'absence de rétention biliaire étaient autant de signes habituels des ictères hémolytiques.

Ce cas est à rapprocher des ictères hémolytiques acquis décrits par MM. Widal, Abrami et Brûlé, et des ictères hémolytiques transitoires décrits par M. Sacquépée dans le paludisme et dans la streptococcie.

Cette observation permet donc d'admettre l'existence d'une forme ictérique de la leucémie myéloïde comparable à la forme ictérique de l'anémie pernicieuse.

Autre particularité qui mérite de retenir l'attention. Ce malade présenta des épistaxis répétées et une hémorrhagie cérébrale l'emporta en l'espace de quelques heures. Le sang possédait un pouvoir protéolytique extrêmement marqué : une goutte de sang placée au contact de sérum coagulé produisait une profonde cupule en douze heures à 52°. Il n'est pas impossible que le pouvoir protéolytique intense du sang ait une certaine influence dans la genèse des hémorrhagies. Ne se produirait-il pas une véritable digestion de la paroi des capillaires. Ces modifications sanguines étaient indépendantes de toute perturbation dans la coagulation du sang, qui était demeurée normale.

La leucémie chez le nourrisson. (*Archives de Médecine des Enfants*, septembre 1909.) En collaboration avec M. L. Babonneix.

La leucémie du nourrisson est encore mal connue. D'après les clas-

siques, on n'observe guère au dessous de deux ans que des leucémies lymphoïdes qui succèdent le plus souvent à une anémie pseudo-leucémique ; quant à la leucémie myéloïde, elle serait absolument exceptionnelle.

La leucémie du jeune âge est certainement moins rare qu'on n'a coutume de le dire.

On connaît quelques cas de leucémie congénitale, mais il n'existe aucun cas de transmission de la leucémie par la mère au fœtus.

Cette maladie est plus commune de un à deux ans que pendant la première année. Elle atteint surtout les garçons. On note souvent dans les antécédents l'anémie simple ou l'anémie splénique.

Outre les signes classiques : anémie, amaigrissement, hépato et sphénomégalie, adénopathies, on a noté des troubles digestifs, l'augmentation du volume des reins, des testicules ; la fièvre, les œdèmes, la dyspnée, l'exophtalmie, des hémorrhagies diverses.

L'évolution est courte, la mort survient après une évolution de quelques jours à cinq mois. La mort subite a été notée.

Le *diagnostic* est souvent difficile en dehors de l'examen du sang. L'apparition de pétéchies fait penser au purpura. Le coryza joint à l'hépatosplénomégalie orientent le diagnostic vers l'hérédo-syphilis.

Dans certains cas, l'examen du sang ne permet pas de dire s'il s'agit de leucémie lymphoïde ou de leucémie myéloïde, tellement sont peu nets les caractères hématologiques essentiels.

Dans un cas de leucémie atypique, le sang se rapprocherait beaucoup plus de celui d'une anémie de type pernicieux, si le nombre des globules blancs ne s'était montré aussi élevé (38.500) ; la réaction myéloïde était, en effet, assez voisine de celle qu'on observe au cours des anémies graves (quelques myélocytes et quelques hématies nucléées). La distinction est d'ailleurs peut-être plus théorique que réelle, puisque l'anémie grave est un symptôme fréquent au cours de la leucémie et qu'elle peut, dans certains cas, précéder, pendant un temps plus ou moins long, l'apparition de la leucémie.

Dans une seconde observation, la splénomégalie et le nombre considérable d'hémaites nucléées permettaient de penser davantage à l'anémie splénique de von Jacksch-Luzet. Ce n'est guère qu'à la coupe des différents organes que la distinction a pu se faire par la constatation (leucémie) ou l'absence (anémie splénique) de myélomes.

Il est impossible, pour la leucémie du nourrisson, d'établir une échelle de gravité d'après la qualité des leucocytes trouvés à l'examen du sang, puisque la mort survient parfois en l'espace de quelques jours, bien que la dominante leucocytaire appartienne aux formes chroniques de la seconde enfance.

Considérations sur quelques éléments cliniques et hématologiques du pronostic de la leucémie lymphoïde traitée par la radiothérapie. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 novembre 1905.) En collaboration avec M. L. Rénon.

Une femme de trente et un ans présente tous les signes d'une leucémie lymphatique. R. 1.428.000 ; Bl. 873.000 ; H. 40 % ; Lymphocytes 99,5 %.

Traitement par les rayons X. Une séance par semaine. L'amélioration fut indéniable : les adénopathies regressèrent, la diminution des leucocytes fut considérable, l'état général s'améliora ; et cependant, deux facteurs nous paraissent beaucoup plus importants à envisager pour fixer le pronostic de la leucémie traitée par la radiothérapie. Un facteur clinique : la persistance ou l'accentuation de la température est un facteur du plus mauvais augure.

D'autre part, la diminution du nombre des hématies et de la quantité de l'hémoglobine constitue un signe hématologique d'un aussi mauvais pronostic que l'état stationnaire de l'équilibre leucocytaire.

La malade succomba dans le coma six mois après le début du traitement radiothérapique.

Relations entre l'anémie pseudo-leucémique et la leucémie. (*Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, mai 1911.)

Il est généralement admis que les anémies graves avec splénomégalie (anémies pseudo-leucémiques du nourrisson) et la leucémie constituent deux groupes différents de maladies du sang. Les classiques donnent à ces deux affections des caractères particuliers cliniques, hématiques et anatomiques.

Nous avons observé un nourrisson pour lequel le diagnostic d'anémie splénique s'imposait et, cependant, l'autopsie nous montrait une belle néoformation du tissu myéloïde au niveau du pédicule des reins.

Ce fait nous a permis de prouver qu'il existe, dans certains cas, des liens très étroits entre l'anémie pseudo-leucémique et la leucémie.

***

Il faut bien se garder de confondre les états leucémiques véritables dont le pronostic est d'une exceptionnelle gravité avec les réactions myéloïdes considérables du sang, phénomène assez banal au cours des infections et des intoxications graves et dont le pronostic est loin de comporter la même gravité. En voici deux exemples, l'un chez l'enfant, l'autre chez l'adulte.

Forme grave de rachitisme et syndrome transitoire d'anémie pseudo-leucémique. (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, décembre 1909.)

Un nourrisson de onze mois présente des signes de rachitisme grave : fractures multiples, cachexie. A l'entrée : R. 4.312.000 ; Bl. 25.600 ; H. 90 % ; Myélocytes 2%. Hématies nucléées 10 %.

Sans cause apparente, la rate diminue spontanément de volume, les hématies nucléées deviennent plus rares, 0,3 % leucocytes, cependant, la leucocytose, après avoir diminué, s'accentue notablement (29.200).

Ascite et pleurésie opalescente chez une cardiaque. Réaction myéloïde considérable du sang. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 23 mars 1906.) En collaboration avec M. L. Rénon.

Une femme de quarante-trois ans est en état d'asystolie à prédominance hépatique. L'examen du sang donne : R. 4.295.000 ; Bl. 7.000 ; Polynucléaires 82 ; Myélocytes neutrophiles 8 ; Hématies nucléées 29 % leucocytes.

Nous pensons qu'il n'existe dans notre observation aucun rapport de

cause à effet entre la présence des épanchements opalescents et cette réaction myéloïde. Nous croyons davantage qu'elle est la conséquence d'une infection dont l'évolution a été fort lente. Nous trouvons à l'appui de cette hypothèse des arguments cliniques tels que : une température oscillant entre 37° et 38w5 pendant des mois, des suppurations multiples localisées.

Des travaux récents ont bien montré combien les éléments cellulaires de la moelle osseuse, graisseuse et presque inactive chez l'adulte, se multipliaient avec rapidité au cours des infections les plus diverses. Nous avons récemment constaté une légère réaction myéloïde du sang chez une femme atteinte d'infection puerpérale qui succomba un mois environ après le début des accidents; dans ce cas l'évolution du processus aigu a été très rapide, et nous trouvions à l'autopsie une prolifération des éléments de la moelle osseuse, mais cette transformation était partielle et réduite à quelques îlots disséminés. En un mot, à la réaction myéloïde atténuée, observée dans le sang, correspondait une réaction modérée des organes hématopoïétiques. Dans notre observation, au contraire, nous étions en présence d'une infection à évolution très lente, au cours de laquelle le système hématopoïétique a été sollicité journellement pendant plusieurs mois, et, à une réaction myéloïde du sang considérable, nous voyons correspondre une transformation massive et généralisée de la moelle osseuse.

Nous ignorons pourquoi, dans certains cas, les myélocytes et les normoblastes se rencontrent dans le sang, alors que, dans la majorité des observations, la prolifération de ces éléments ne s'accompagne pas de leur passage dans les vaisseaux périphériques. Il nous a paru néanmoins intéressant de relater ce fait hématologique confirmant les recherches expérimentales de Dominici et montrant que, sous l'influence d'infections diverses, il peut se produire chez l'adulte des poussées d'hématies nucléées dans le sang circulant, traduisant la mise en activité des organes hématopoïétiques, et qu'il n'est pas indispensable pour observer cette réaction d'avoir affaire à un état infectieux considéré par quelques auteurs comme spécifique (variole, purpura myéloïde).

LES MALADIES HÉMORRAGIPARES

Les Purpuras

Malgré de nombreux travaux, les purpuras ne sont encore qu'imparfaitement connus. Un certain nombre de points relatifs à leur histoire clinique et à leur nature, qui ont paru acquis après diverses recherches, ont été remis en discussion. Aussi nous a-t-il paru utile de publier de nouvelles observations et les réflexions qu'elles comportent.

Considérations cliniques et hématologiques sur quelques cas de purpuras. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 22 avril 1910.) En collaboration avec M. Nobécourt.

Quatre malades de trois ans à quatorze ans étaient atteints de purpuras dits primitifs ou idiopathiques, en ce sens que l'affection n'est pas survenue

au cours d'un état pathologique bien caractérisé. Ces observations ont été recueillies presque simultanément. Il y a là une coïncidence intéressante et on ne peut se défendre de penser à une influence saisonnière.

Il ressort de l'analyse des observations que les manifestations cliniques ont été extrêmement variables suivant les cas, sans que les modalités du début aient pu permettre d'orienter le pronostic dans un sens déterminé.

D'autre part, on a l'impression qu'aucun des caractères cliniques qui ont permis il y a quelques années une classification des purpuras n'a été spécial à l'un ou à l'autre de nos malades. Aussi nous a-t-il été impossible de les faire rentrer dans les divisions classiques des purpuras idiopathiques : purpuras simplex, purpuras hémorragiques, purpuras rhumatoïdes ou exanthématiques, purpuras à forme infectieuse, maladie de Werlhoff.

De même, il nous a paru impossible de faire des distinctions basées sur les caractères du sang. En effet, on ne peut se baser ni sur la réaction myéloïde, ni sur les modifications de la coagulation pour distinguer les exanthèmes purpuriques, les faux purpuras hémorrhagiques des purpuras hémorragiques mais qui seraient caractérisés par une réaction myéloïde du sang, le retard de la coagulation et l'absence de rétraction du caillot.

Nos constatations hématologiques et surtout l'absence de modifications de la coagulation et de la rétraction du caillot, comportent des déductions thérapeutiques intéressantes. Ces constatations nous expliquaient l'échec des médications que l'on a coutume de mettre en œuvre dans les maladies hémorragipares, du chlorure de calcium, des injections de sérum antidiphtérique, préconisés pour modifier les phénomènes de coagulation. Les injections de sérum n'ont pas été sans inconvénients, car elles ont provoqué des ecchymoses étendues avec menace de sphacèle ; chez une petite malade, nous avons observé, à la suite d'une injection de sérum, en même tmps qu'une éruption sérique, une réapparition des hématuries avec élévation thermique.

Les données étiologiques et pathogéniques ne permettent pas actuellement d'établir une thérapeutique rationnelle. En effet, ces purpuras se présentent bien avec les allures d'une toxi-infection, mais s'il y a des cas où l'on a pu mettre en évidence des germes divers, nous devons reconnaître que souvent, et chez nos malades en particulier, les recherches bactériologiques sont restées négatives.

C'est néanmoins dans cette voie que l'on doit orienter la thérapeutique, car il est légitime de considérer la leucocytose polynucléaire, les arthropathies, les complications endocardiques comme des preuves certaines d'un processus toxi-infectieux.

L'hémoglobinurie paroxystique

Certains symptômes de cette maladie ne paraissent pas au premier abord devoir être rattachés à une crise d'hémoglobinurie paroxystique et c'est seulement par un examen minutieux du malade et des réactions biologiques de son sang que non seulement le diagnostic peut être posé et que les manifestations anormales peuvent être rattachées à leur véritable cause.

L'observation que nous résumerons nous a permis de préciser le mécanisme pathogénique de l'ictère qui survient au déclin de la crise et des

arthropathies qui en imposaient par une crise de rhumatisme articulaire aigu.

Arthropathies antitoxiques dans un cas d'hémoglobinurie paroxystique. (*Gazette des Hôpitaux*, 16 décembre 1909.) En collaboration avec M. J. Troisier.

Un jeune homme de dix-sept ans souffre depuis plusieurs années de crises douloureuses mises sur le compte soit d'entéro-colite, soit d'appendicite, soit de coliques hépatiques.

A la suite d'un violent exercice physique, le malade accuse un refroidissement. Aussitôt après, malaises, sensations de fatigue extrême, hyperthermie.

Pendant trois jours, température entre 38° et 39°, selles fétides et hypercolorées, douleurs articulaires. Le 4e jour, subictère, foie un peu augmenté de volume. Les urines rares, de couleur bière brune, contiennent 2 gr. d'albumine et seulement quelques ombres d'hématies. A ce moment, le sérum contient une autolysine ; le sang contenait un nombre de globules rouges dépassant notablement la normale.

L'ictère doit son origine aux phénomènes hémolytiques contemporains de la crise. Cet ictère présentait d'ailleurs les caractères cliniques essentiels des ictères hémolytiques.

Une conséquence moins connue, sous la dépendance indirecte de l'hémolyse, est la polyglobulie que nous avons constatée dans l'intervalle des crises. Ce fait ne saurait surprendre puisque l'on sait qu'à faibles doses les substances hémolysantes les plus diverses sont douées de propriétés excito-hémopoïétiques.

Les arthropathies constituaient par leur intensité la dominante clinique. Les allures cliniques de ces arthropathies peuvent se comparer aux arthropathies aiguës de la *maladie du sérum*. On sait que les principaux accidents consécutifs aux injections de sérum hétérogène sont variables suivant les cas : ce sont des douleurs articulaires, des exanthèmes, de l'albuminurie, des modifications de la formule sanguine, de l'hyperthermie. Ces symptômes traduisent la sensibilisation de l'organisme à l'égard d'un produit toxique indéterminé.

Dans la maladie du sérum, les accidents sont consécutifs à l'injection de sérum hétérogène ; dans l'hémoglobinurie paroxystique, ils paraissent dus à la présence des substances auto-toxiques dans le sang du malade.

Ces arthropathies doivent être rangées dans le groupe nosographique des arthropathies toxiques, à côté des manifestations articulaires de la maladie du sérum.

La maladie de Barlow

La maladie de Barlow s'accompagne d'une anémie plus ou moins intense sur laquelle cet auteur a insisté dès ses premières descriptions. Nous avons eu l'occasion de préciser les réactions du sang au cours des différentes formes de cette affection, ainsi que les altérations ostéomédullaires, assez peu étudiées.

Sur un cas de maladie de Barlow. Les modifications sanguines au cours du scorbut infantils. (*Gazette des Hôpitaux*, 9 janvier 1908.) En collaboration avec M. P. Merklen.

Hématologie et altérations ostéo-médullaires dans la maladie de Barlow. (*Archives de Médecine des Enfants*, avril 1913.) En collaboration avec MM. Nobécourt et Maillet.

L'anémie est d'autant plus accusée qu'il s'agit d'une forme sévère de scorbut. La maladie de Barlow peut engendrer la plupart des modalités des anémies du nourrisson : anémie simple, oligosidérémie, anémie grave. L'anémie s'explique par l'abondance des hémorragies sous-périostées qui se produisent en de nombreux points du squelette ; les troubles de la nutrition, secondaires à une alimentation défectueuse, interviennent également.

La leucocytose est d'observation courante, mais la prédominance de telle ou telle variété leucocytaire échappe à toute règle fixe.

Ce qui semble plus spécial au scorbut infantile, c'est la fréquence de l'intensité de la réaction myéloïde du sang. Cette réaction myéloïde correspond presque toujours à une réaction plastique intense de la moelle osseuse.

En général, l'anémie se répare assez vite sous l'influence du traitement approprié. Cependant, nous avons pu nous convaincre que les altérations du sang créent une prédisposition à la réalisation ultérieure d'anémies plus ou moins graves sous l'influence d'affections habituellement insuffisantes par elles-mêmes à la provoquer.

La persistance d'une susceptibilité particulière des organes hématopoïétiques à la suite de la maladie de Barlow est facile à comprendre, quand on considère l'importance des altérations des os et de la moelle.

Dans un cas suivi d'autopsie, nous avons trouvé :

1° Une régression fibreuse pathologique de territoires étendus de la moelle osseuse ;

2° Des altérations portant sur les différents tissus entrant dans la constitution de l'os en voie d'accroissement : le cartilage a perdu sa disposition sériée ; la ligne d'ossification est fragmentée par du tissu conjonctif jeune ; l'os est raréfié.

Ces diverses lésions ne paraissent pas toutes sous la dépendance des hémorrhagies ; la maladie de Barlow se présente comme une affection qui touche simultanément les vaisseaux, la moelle, l'os et même le cartilage.

La diffusion et l'intensité des lésions de l'os, les erreurs d'alimentation s'observent aussi bien dans le rachitisme que dans la maladie de Barlow. Cependant l'histologie fine, les manifestations cliniques et les résultats thérapeutiques donnent à chacune de ces maladies son individualité anatomo-clinique.

L'association des deux affections est assez commune et il n'est pas sans intérêt de noter que le scorbut peut accentuer en l'espace de quelques jours les nodosités rachitiques préexistantes.

LE TRAITEMENT DES ANÉMIES ET DES MALADIES HÉMORRAGIPARES

Les anémies graves de l'adulte ne sont pas justiciables d'une thérapeutique déterminée. Les agents physiques ou médicaments épuisent plus ou

moins vite leurs effets stimulants sur la rénovation sanguine. Nous avons particulièrement étudié les effets de la radiothérapie et des sérums antitoxiques.

Anémie pernicieuse traitée par la radiothérapie. Accentuation très marquée de la réaction myéloïde du sang. (*Soc. de Biologie*, 4 novembre 1915.) En collaboration avec M. L. Rénon.

Anémie pernicieuse traitée avec succès par la radiothérapie et les injections de sérum antitoxique. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 9 mars 1906.) En collaboration avec M. L. Rénon.

L'accentuation très marquée de la réaction myéloïde du sang est une preuve de la stimulation des organes hématopoïétiques à la suite de la radiothérapie du tiers supérieur du fémur.

Dans un cas d'anémie grave, cinq heures après une première séance, les hématies nucléées augmentaient de 4 % leucocytes à 18 % ; les myélocytes neutrophiles passaient de 6 à 14 % après la première séance, de 2 à 7 % après la seconde.

Chez une autre malade, les irradiations de la moelle osseuse entraînèrent seulement une augmentation importante du nombre des polynucléaires éosinophiles qui passèrent de 3 à 16 % leucocytes. Aussi nous sommes-nous adressé aux injections de sérum antitoxique dans le but de stimuler la moelle osseuse, en mettant en application les belles recherches de MM. Roger et Josué. Ces injections ont entraîné une augmentation très notable du nombre des hémathies et de l'éosinophilie sanguine.

Ces faits montrent le parallélisme du mode d'action de procédés en apparence aussi dissemblables que l'irradiation de la moelle osseuse et l'injection de sérum antitoxique.

En effet, sous l'influence de la radiothérapie, de nombreux globules blancs sont détruits, des leucolysines produisent, par excitation de la moelle osseuse l'augmentation du nombre des hématies et le passage dans les vaisseaux périphériques d'une plus grande quantité d'éosinophiles.

L'injection de sérum antitoxique, contenant une certaine quantité d'hémolysines produit des effets comparables.

L'action thérapeutique est beaucoup plus accusée au début de chacun de ces traitements. Il est vraisemblable que des anti-leucolysines ou des anti-hémolysines se forment et ne tardent pas à annihiler les effets produits. C'est parce que les effets de ces thérapeutiques différentes s'émoussent à la longue qu'il nous a paru indispensable de les employer successivement en en contrôlant les effets.

Les anémies infantiles répondent à des causes tellement différentes, suivant les cas, que chacun d'entre eux doit être envisagé soigneusement de façon à obtenir le meilleur résultat dans le minimum de temps.

Nous avons envisagé successivement le traitement des anémies simples, des anémies de cause digestive, des anémies syphilitiques, des anémies tuberculeuses, puis des anémies graves, laissant au second plan les causes exceptionnelles d'anémies, surtout dans nos climats : parasites du sang (paludisme, leishmaniose) ou de l'intestin (vers intestinaux).

Le traitement pratique des anémies infantiles. (*Paris Médical* septembre 1911.)

Nous avons montré que, si les injections sous-cutanées de sérum physiologique constituaient, à la dose de 20 ou 30 centimètres cubes tous les deux jours pendant un mois, un bon stimulant de la nutrition et de l'hématopoïèse, on ne pouvait malheureusement pas les utiliser dans tous les cas.

Chez les enfants qui ont eu seulement des troubles digestifs, ces injections ne donnent lieu à aucune réaction générale. Il n'en est pas de même dans d'autres conditions. Il y a longtemps que le Professeur Hutinel attire l'attention sur l'hyperthermie qu'occasionnent chez les tuberculeux les injections de sérum ; nous avons constaté le même fait chez deux petits anémiques syphilitiques indemnes de tuberculose. La première injection ne détermina chez l'un d'eux aucune élévation de la température, tandis que la seconde faisait monter le thermomètre à 38°6 et la troisième à 40°. Nous avons cessé les piqûres pour ne pas risquer des accidents plus graves et la empérature s'est maintenue dans la suite à la normale.

Dans la pratique courante, on peut considérer la grande majorité des anémies du nourrisson comme essentiellement curables.

On doit, au contraire, se montrer réservé sur les résultats du traitement lorsqu'il s'agit d'anémies spléniques avec réaction myéloïde importante du sang (anémie pseudo-leucémique) ou lorsque des affections déglobulisantes se succèdent à de courts intervalles chez un nourrisson débilité.

L'hémophilie familiale et certaines formes de purpuras sont des affections parfois rebelles aux médications habituellement utilisées contre les syndromes hémorrhagipares.

Depuis que Nolf et Herry ont introduit les injections de peptone de Witte dans la thérapeutique de ces états, nous les avons utilisées dans un assez grand nombre de cas pour pouvoir apprécier la valeur de cette méthode nouvelle.

Les injections de peptone de Witte dans le traitement de l'hémophilie familiale et du purpura. (*Arch. des Mal. du cœur, des vaisseaux et du sang*, juin 1913.) En collaboration avec M. Nobécourt.

En ce qui concerne l'*hémophilie familiale et congénitale*, nous avons obtenu un bénéfice certain chez un petit malade d'une dizaine d'années. L'amélioration a porté non seulement sur les phénomènes hémorrhagiques devenus moins fréquents et moins graves, mais aussi sur le retard de la coagulation du sang veineux et capillaire, qui s'est atténué dans de notables proportions. Ce résultat est d'autant plus intéressant à enregistrer que les injections de sérum frais n'avaient entraîné aucune modification dans l'état précaire de notre petit hémophile. Toutefois, cette affection n'est pas plus complètement guérie avec la peptone qu'avec les autres procédés thérapeutiques. Il semble même qu'à la longue la peptone ait une action prophylactique des accidents moins marquée qu'au début du traitement, tout en conservant une influence très manifeste sur les accidents une fois constitués. En d'autres termes, l'action préventive semble diminuer alors que l'action curative reste entière. Lorsque des hémorrhagies se produisent, elles

s'arrêtent assez vite après une ou plusieurs injections ; en outre, elles ne laissent pas le malade débilité et affaibli pendant plusieurs jours, comme cela se produisait avant le début du traitement.

Les *purpuras* sont diversement influencés : dans certains cas, la guérison est rapide et définitive après quatre ou cinq injections de solution de peptone ; dès le début du traitement, les éléments purpuriques pâlissent et s'effacent ; il n'apparaît plus de nouvelles poussées ; les hémorrhagies viscérales s'atténuent puis disparaissent. Cette remarquable influence thérapeutique s'est manifestée chez deux malades à une période de la maladie où tout laissait prévoir une aggravation des accidents.

D'autres purpuras ne sont guéris qu'après plusieurs séries d'injections. C'est dans ces conditions que l'efficacité de la thérapeutique peut être discutée, puisque l'évolution naturelle vers la guérison après des poussées purpuriques de plus en plus légères est une terminaison assez commune de cette affection.

Enfin, dans un dernier groupe de faits, l'état des malades n'est pas modifié ; malgré les injections de peptone, de nouvelles poussées légères ou graves de purpura cutané, de nouvelles hémorrhagies viscérales se produisent. Il s'agissait, il est vrai, de cas anciens à évolution chronique.

Les injections de peptone de Witte constituent donc un traitement véritablement actif de certains cas de purpura. Mais tous les purpuras n'en bénéficient pas également : il ressort de nos observations que les formes aiguës en sont plus particulièrement justiciables.

DEUXIÈME PARTIE

LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN PATHOLOGIQUE
ET LES MALADIES DU SYSTEME NERVEUX

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN PATHOLOGIQUE

En 1906, nous avons montré tout l'intérêt qui s'attachait à la recherche d'une quantité anormale d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien. Depuis cette époque, le fait est devenu classique, et on attribue maintenant à cette recherche l'importance qu'elle mérite.

Sur les albumines du liquide céphalo-rachidien pathologique. (*Soc. de Biologie*, 31 mars 1906.) En collaboration avec M. L. Rénon.

Dans un cas de méningite tuberculeuse, absence de réaction cellulaire, à sept ponctions lombaires faites en l'espace de quinze jours, 2 gr. d'albumine environ à chaque ponction.

Chez une pottique, pas de réaction cellulaire, 1 gr. 25 d'albumine.

Au cours d'une tumeur cérébrale, réaction cellulaire insignifiante : 0 gr. 75 d'albumine ; — à un deuxième examen, absence de réaction cellulaire : 2 gr. d'albumine.

Dans un cas de méningite tuberculeuse, réaction lymphocytaire discrète, 5 gr. d'albumine.

Des nombreux examens de liquides céphalo-rachidiens que nous avons pratiqués (cent cinquante environ), et surtout en nous appuyant sur les observations précitées, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

1° Dans un liquide céphalo-rachidien normal, il n'existe que des traces d'albumine (sérum globuline) ; le dosage en est pratiquement impossible ;

2° Nous avons trouvé, dans la grande majorité des liquides céphalo-rachidiens pathologiques, un parallélisme assez net entre le degré de réaction cytologique et la quantité d'albumine (sérum albumine et sérum globuline);

3° Dans certains cas de processus méningés aigus ou chroniques, la réaction cellulaire peut faire défaut ou être très atténuée alors que le liquide céphalo-rachidien contient une quantité d'albumine très importante (jusqu'à 5 grammes par litre).

En résumé, la formule cytologique, qui nous donne si souvent des renseignements d'une précision indiscutable, peut demeurer négative au cours de certains états méningés. La recherche et le dosage de l'albumine peuvent alors rendre de grands services pour affirmer l'existence d'un processus

méningé aigu ou chronique. Cette recherche possède d'autant plus de valeur qu'elle peut être faite extemporanément, sans le secours d'objets de laboratoire, et avec les techniques habituelles pour la recherche et le dosage de l'albumine (chaleur, acide nitrique, tube d'Esbach).

En 1905 et 1906, nous avons précisé les réactions cytologiques du liquide céphalo-rachidien et leur signification clinique.

Les éléments clairs et les transformations cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien pathologique. (*Journal de Physiologie et de Pathologie générales*, septembre 1905.) En collaboration avec M. Villaret.

On trouve à l'examen d'un grand nombre de liquides céphalo-rachidiens des éléments clairs dont il existe trois variétés.

1° De petits éléments, semi-transparents, arrondis, à contours nets, dont les dimensions sont celles d'un lymphocyte, mais dans lesquels on ne distingue qu'un réticulum plus ou moins lâche, sans qu'il soit possible de différencier le protoplasma et le noyau.

2° Des éléments de même nature, mais de dimensions plus considérables, en moyenne celle d'un grand mononucléaire. Leur transparence est quelquefois telle qu'à travers leur réticulum on peut apercevoir d'autres cellules;

3° Des éléments plus volumineux qu'un grand mononucléaire, constitués par un réticulum assez fin, aux points d'entre-croisement duquel on constate de nombreux grains de chromatine, prenant fortement les colorants basiques et qui nous paraissent être des débris nucléaires.

En présence de cette grande variété d'éléments clairs, de leurs caractères morphologiques et de nombreuses formes de transition qui les relient, nous pensons qu'il s'agit de cellules dégénérées dérivant, les plus petites des lymphocytes, les moyennes des mononucléaires ou quelquefois des polynucléaires, les plus grandes, enfin, des grands macrophages.

Nous avons trouvé des éléments en tous points semblables dans un sang de leucémie lymphogène traitée par la radiothérapie.

De telle sorte qu'on peut comparer ces deux mécanismes de destruction cellulaire qui aboutissent au même résultat. Dans le sang, le rayon X est l'agent vulnérant ; dans le liquide céphalo-rachidien, le séjour prolongé des cellules dans un liquide qui en est normalement dépourvu, est certainement la cause de ces transformations cellulaires.

Les éléments cellulaires dans le liquide céphalo-rachidien après la mort. (*Soc. de Biologie*, 8 juin 1907.) En collaboration avec M. Villaret.

Si l'on pratique une ponction lombaire après la mort chez un sujet que l'on soupçonnait atteint de manifestations méningées, nous pensons que le fait de retirer un liquide légèrement trouble, fortement albumineux et contenant de nombreux éléments cellulaires n'est pas suffisant pour attester l'existence d'un processus méningé antérieur.

Chez des malades qui présentaient, quelques jours ou quelques heures avant la mort, une formule leucocytaire donnée du liquide céphalo-rachidien (mononucléose, lymphocytose ou polynucléose), nous avons vu que le rapport des différentes formes cellulaires entre elles n'était plus le même lorsque le liquide céphalo-rachidien était examiné au moment de l'autopsie. Il existait même parfois des différences assez notables à cet égard entre le liquide recueilli au niveau du cul-de-sac rachidien et celui prélevé au niveau des ventricules latéraux.

Ce qui modifie surtout la réaction cellulaire en lui donnant un aspect un peu particulier, c'est la présence de nombreuses cellules épithéliales de revêtement appartenant aux plexus choroïdes.

Si cette variété de cellules était rencontrée à l'exclusion de toute autre dans le culot de centrifugation du liquide céphalo-rachidien *post mortem*, il serait facile, en les numérant à part, d'obtenir des renseignements rétrospectifs suffisamment précis sur la formule cytologique du vivant des malades. Il n'en est malheureusement pas toujours ainsi. Chez tel malade, dont le liquide céphalo-rachidien contenait avant la mort presque uniquement des lymphocytes, nous trouvions, après la mort, une quantité considérable de cellules endothéliales, de mononucléaires et de lymphocytes ; chez tel autre, dont le liquide céphalo-rachidien était, quelques heures avant la mort, presque dépourvu d'éléments cellulaires, nous constations *post mortem* d'assez nombreux mononucléaires et des cellules endothéliales.

Les RÉACTIONS ANORMALES DU LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN PATHOLOGIQUE devaient être systématiquement recherchées à une époque où le diagnostic des affections cérébro-méningées était toujours confirmé par le résultat de la ponction lombaire. On admettait généralement qu'il n'y avait pas de méningite tuberculeuse sans réaction cellulaire, que la méningite tuberculeuse donnait exclusivement une réaction mononucléaire ou lymphocytaire et que certains syndromes cliniques ne donnaient lieu à aucune modification cytologique.

Nos observations montrent qu'il faut bien se garder de formuler des conclusions aussi absolues. Ces publications parurent à l'époque quelque peu révolutionnaires ; mais les observations confirmant les nôtres sont maintenant très nombreuses.

Examens cytologiques négatifs dans un cas de méningite tuberculeuse ; présence d'une notable quantité d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien. (*Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 juin 1906.) En collaboration avec M. L. Rénon.

Nous avons eu l'occasion d'observer un jeune garçon, atteint d'un syndrome méningé tout à fait net, chez lequel les examens de sept ponctions lombaires, pratiquées pendant les vingt-cinq derniers jours de la maladie, demeurèrent tous négatifs au point de vue cytologique. La présence d'une quantité anormale d'albumine dans le liquide céphalo-rachidien (2 gr. p. 1.000) témoignait en faveur d'une altération méningée ; la tuberculisation du cobaye dans les délais habituels, après inoculation intra-péritonéale du liquide cérébro-spinal, nous démontra la nature tuberculeuse de cette méningite, malgré l'absence d'autopsie. Bien que les observations de cette nature doivent être très rares, il nous a paru intéressant de signaler, d'une part, ce fait qu'un liquide bacillifère peut ne contenir que de très rares éléments cellulaires, au même titre qu'un liquide normal ; d'autre part, la possibilité des dissociations qui peuvent exister, dans les mêmes conditions, entre les réactions cellulaires et les réactions chimiques, dissociations indiquées pour d'autres affections par MM. Widal, Sicard et Ravaut, dès 1903.

Cette observation, pour exceptionnelle qu'elle soit, ne prête pas moins à des déductions pratiques intéressantes :

1° L'absence de réaction cellulaire ne suffit pas, dans certains cas extrêmement rares, mais indiscutables, pour écarter le diagnostic de méningite

tuberculeuse ; en d'autres termes, un examen positif possède une valeur absolue, tandis qu'un examen négatif n'a qu'une valeur relative ;

2° La recherche des albumines du liquide cérébro-spinal a une réelle valeur séméiologique. La présence d'une quantité d'albumine importante dans le liquide de notre malade nous permit de confirmer le diagnostic de méningite aiguë ;

3° Le seul signe qui permette d'affirmer la nature tuberculeuse d'une méningite aiguë est la mise en évidence du bacille de Koch (examen direct, inoculations, cultures). Le groupement des autres signes (cliniques, cytologique, albumine du liquide céphalo-rachidien) suffisent dans la majorité des cas à établir ce diagnostic, mais ils n'ont en eux-mêmes qu'une valeur de probabilité.

Dissociation dee données fourniee par la clinique et le laboratoire dans certaines formes de méningite tuberculeuse. (*Revue de la Tuberculose,* 1906.) En collaboration avec M. Villaret.

Les observations de plusieurs cas de méningite tuberculeuse atypique nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

Il peut exister des méningites aiguës dont les allures cliniques et l'examen cytologique font porter le diagnostic de méningite tuberculeuse et qui donnent cependant des résultats bactériologiques négatifs, soit à l'examen direct, soit par les cultures, soit même par l'inoculation pratiquée au cobaye (péritoine, mamelle en lactation).

2° Les observations de méningite tuberculeuse avec polynucléose prédominante ou presque pure ne sont pas exceptionnelles. Certains auteurs pensent que cette réaction est la conséquence d'une infection secondaire et surajoutée ; d'autres qu'elle est intimement liée au ramollissement de foyers caséeux et à la présence du bacille de Koch ; d'autres enfin voient dans la polynucléose une réaction transitoire de début ou de processus aigu.

Ces différentes explications pathogéniques, qui trouvent leur justification dans certains cas, ne nous semblent pas pouvoir s'appliquer à nos observations : l'absence de bacilles de Koch et de foyers caséeux méningés ; l'absence de micro-organismes d'infection secondaire, l'examen du liquide céphalo-rachidien, pratiqué *plusieurs jours* après le déput de la maladie, écartent ces différentes hypothèses. Il ne peut être non plus question de méningite aiguë au cours d'une infection autre que la tuberculose, puisque nous n'en avons retrouvé ni les signes ni les reliquats chez nos malades d'ailleurs tuberculeux avérés (tuberculose cavitaire et granulie).

Peut-être s'agit-il, dans certains cas, de méningites tuberculeuses non provoquées par les corps bacillaires eux-mêmes, mais par des toxines déterminant des réactions cellulaires variables (toxines actuellement connues, ou toxines non encore isolées).

Eclampsie puerpérale et leucocytose du liquide céphalo-rachidien. (*Gazette des Hôpitaux,* 5 décembre 1907.) En collaboration avec M. Villaret.

La pathogénie de l'éclampsie puerpérale est très controversée. Tandis que l'hypertension artérielle semble jouer un rôle considérable dans un certain nombre de cas, il existe des faits indéniables dans lesquels certaines insuffisances organiques suffisent à expliquer les accidents, sans que la tension artérielle ait subi des modifications bien notables.

Nous avons trouvé plusieurs observations d'éclampsie dans lesquelles les auteurs ont noté la présence de l'hémorrhagie méningée rattachée logiquement par eux à l'hypertension artérielle. Par contre, en dehors de l'hémorrhagie méningée, processus passif, il est exceptionnel qu'on ait signalé l'existence dans le liquide céphalo-rachidien d'éclamptiques de réactions cellulaires indépendantes de cette hémorrhagie, représentant un véritable processus actif des méninges d'ordre toxi-infectieux probable.

La malade que nous avons observée présenta une polynucléose considérable à laquelle fit suite une mononucléose importante. La tension artérielle était normale.

Cette observation montre qu'il peut exister des cas d'éclampsie dans lesquels l'hypertension artérielle ne peut être invoquée et pour lesquels les modifications du liquide céphalo-rachidien plaident en faveur de l'origine toxi-infectieuse des accidents.

Cette constatation nous explique en grande partie pourquoi la saignée est parfois insuffisante à enrayer l'évolution fatale de la maladie. Si cette intervention est en effet une excellente thérapeutique contre l'hypertension dans certains cas, contre l'accumulation des toxines dans d'autres, il n'en est pas moins vrai que des malades saignées tardivement et dont les centres nerveux restent fortement imprégnés, peuvent ne plus bénéficier de ce traitement de choix.

Deux cas de tabès avec poussés de polynucléaires dans le liquide céphalo-rachidisn. (*Soc. de Biologie*, 28 juillet 1906.) En collaboration avec M. Villaret.

La lymphocytose est la formule cytologique habituelle du tabès. La constatation d'une polynucléose pure ne permet pas d'exclure ce diagnostic puisque chez deux tabétiques nous avons constaté une poussée transitoire de polynucléaires dans le liquide céphalo-rachidien.

Ces constatations montrent une fois de plus que la qualité des réactions méningées est susceptible de varier, au cours d'une maladie chronique de l'axe cérébro-spinal ou de ses enveloppes, sous l'influence de causes diverses dont les unes nous sont connues et dont les autres n'ont pas encore été précisées.

LES MALADIES DU SYSTÈME NERVEUX

Pendant notre année d'internat de chirurgie dans le service du docteur Picqué, nous avons eu l'occasion de voir un assez grand nombre de séquelles de traumatismes crâniens ; plus tard, dans les services de médecine générale ou spéciale, l'étude du liquide céphalo-rachidien nous a permis de mieux interpréter les nombreux syndromes cliniques.

Indications opératoirss dss traumatismes ancisns du crâne (*Revue de Chirurgie*, 1906.)

Les manifestations cliniques des traumatismes anciens du crâne peuvent être sous la dépendance des lésions anatomiques les plus dissemblables.

Les altérations microscopiques de la substance nerveuse ont parfois un rôle manifeste dans la pathogénie des accidents.

En ce qui concerne la physiologie pathologique de certains symptômes,

il nous a semblé que les classiques n'insistaient pas suffisamment sur le rôle du liquide céphalo-rachidien.

Dans quelques observations, on est frappé de la complexité et de la gravité des lésions contrastant avec le peu d'étendue des lésions apparentes. La déduction qui s'impose est qu'un traumatisme crânien, jugé minime parce qu'il n'a pas entraîné de désordres superficiels importants, a fort bien pu déterminer de graves lésions profondes (esquilles de la table interne, attrition de la substance cérébrale), dont l'évolution ultérieure donnera lieu à toute une série de complications. En présence d'accidents cérébraux quels qu'ils soient, il faut donc toujours tenir grand compte de la notion d'un traumatisme crânien antérieur.

Les indications symptomatiques des traumatismes anciens du crâne sont précises, lorsque des signes de localisation sont directement en rapport avec les reliquats d'une fracture ou d'une contusion.

A côté de ces symptômes classiques, il en existe d'autres qui bénéficient au même titre de la trépanation ; ils sont moins connus bien qu'ils ne soient pas exceptionnels. C'est ainsi que l'ÉPILEPSIE GÉNÉRALISÉE peut s'observer à la suite d'un traumatisme crânien chez certains individus, en dehors de toute tare nerveuse héréditaire ou acquise.

La CÉPHALÉE peut, dans certains cas, résister à tous les traitements palliatifs, médicaux ou chirurgicaux, et acquérir une intensité telle qu'elle constitue alors une indication opératoire de premier ordre.

Nous ne pensons pas que des symptômes considérés habituellement comme très graves et incurables soient des facteurs suffisants pour écarter systématiquement toute intervention chirurgicale. Nous faisons allusion aux contractures, aux signes de déchéance organique, à l'état comateux qui suit les crises d'épilepsie subintrante.

La *ponction lombaire* doit être pratiquée dans tous les cas d'accidents consécutifs à des traumatismes anciens du crâne ; elle constitue une précieuse méthode d'investigation. C'est, en effet, le seul moyen qui nous permette d'apprécier les modifications *quantitatives* ou *qualitatives* du liquide céphalo-rachidien ; nous avons montré le rôle que pouvait acquérir l'excès de tension (*modification quantitative*) dans la pathogénie des accidents ; nous savons également qu'une lésion chronique, reliquat d'un traumatisme ancien, peut donner lieu à une réaction méningée se traduisant par la présence de lymphocytes dans le culot de centrifugation ; il est en outre fréquent d'observer une réaction méningée, longtemps après la disparition d'un état aigu (*modifications qualitatives*).

La ponction lombaire a donc dans presque tous les cas une valeur *diagnostique incontestable*.

La ponction lombaire est susceptible d'atténuer ou de faire disparaître momentanément les accidents cérébraux qui sont sous la dépendance directe d'un excès de tension intracrânienne. C'est ainsi que les vertiges, la céphalée, l'œdème de la papille, les accès épileptiformes, dans certains cas déterminés, etc., seront heureusement modifiés par la soustraction d'une certaine quantité de liquide cérébro-spinal. Si cette opération palliative a donné d'excellents résultats dans quelques observations, nous estimons qu'il ne faut pas en exagérer la *valeur curative*; on ne saurait oublier que l'hyperproduction du liquide céphalo-rachidien est le plus souvent sous la dépendance d'une

irritation méningée lente et continue, constituée dans l'espèce par une lésion anatomique ; et, si l'on est capable par la ponction lombaire d'en supprimer momentanément les effets, on ne saurait avoir la prétention de supprimer du même coup la cause efficiente.

La trépanation, véritable fenêtre ouverte sur les altérations crâniennes, méningées ou cérébrales, sera une opération exploratrice avant d'être une opération curative.

Le traitement des lésions ne souffre aucune difficulté, lorsqu'il s'agit d'une exostose, d'un kyste séreux, d'une esquille, d'un corps étranger. La substance cérébrale est-elle manifestement altérée, le chirurgien serait autorisé à agir sans attendre davantage sur un cortex aussi profondément modifié ? Au cas contraire, en présence d'un cortex normal d'apparence, il serait prudent d'attendre les effets d'une trépanation décompressive ; c'est seulement en présence d'un insuccès complet que la résection d'une zone épileptogène, manoscopiquement normale serait indiquée.

Pour éviter les accidents ultérieurs que pourraient déterminer les adhérences de la dure-mère au cortex, il convient de pratiquer des sutures méningo-périostées.

Au cas de récidive, d'insuccès complet ou relatif, il ne faudrait pas hésiter à tenter une nouvelle intervention. Il n'est pas rare qu'une lésion ait passé inaperçue, lors d'une première opération au cours de laquelle les lésions trouvées avaient semblé suffisantes pour expliquer les accidents.

Les très nombreuses publications consécutives aux traumatismes de guerre ont confirmé en tous points ce que nous écrivions en 1906.

Deux cas d'hémorragies méningées. Considérations sur la variabilité clinique du syndrome. En collaboration avec M. Villaret.

Deux malades, l'un de cinquante-deux ans, l'autre de trente-huit ans, ont présenté des signes cliniques d'hémorragie méningée essentiellement différents. Dans le premier cas, nous constatons à la suite des signes classiques d'apoplexie méningée, des manifestations indéniables d'excitation unilatérale du faisceau pyramidal (signe de l'éventail et extension légère du gros orteil, flexion combinée et exagération des réflexes patellaire et achilléen) associés à des symptômes méningés (signe de Kernig). Dans le deuxième cas, l'apoplexie méningée n'a été suivie d'aucun signe net de localisation cérébro-médullaire. Il semble qu'il eut été impossible, *a priori*, de rapporter ces deux faits à la même cause si les caractères très nets du liquide céphalo-rachidien ne nous avaient révélé la similitude de la lésion anatomique causale.

L'évolution est aussi bien différente ; guérison dans le premier cas, avec température oscillant entre 37° et 38° ; mort rapide dans le second avec hyperthermie terminale.

Nous n'insisterons pas sur l'utilité diagnostique et curative de la ponction lombaire. Nous ferons cependant remarquer que l'amélioration s'est produite dans notre premier cas par étapes successives coïncidant avec chaque soustraction de liquide, dont la teinte hémorrhagique et l'hypertension étaient d'autant moins marquées qu'on s'éloignait de l'ictus.

Signalons encore dans ce cas l'excitation transitoire du faisceau pyramidal dont les signes très apparents disparurent rapidement, ne laissant comme reliquat, un mois et demi après, qu'une légère flexion combinée.

L'examen microscopique du liquide céphalo-rachidien nous a montré la disparition rapide des hématies et des polynucléaires s'accompagnant de l'apparition de macrophages auxquels les phénomènes de résorption nous paraissent devoir être attribués.

Mentionnons enfin la persistance de la réaction méningée après la guérison clinique, coïncidant avec une diminution dans les dimensions des lymphocytes.

Hémorragies méningées au cours de la méningite tuberculeuse. (*Revue de la Tuberculose*, juin 1907.) En collaboration avec M. Villaret.

Nous avons observé deux cas de méningite tuberculeuse dans lesquels la ponction lombaire nous a révélé l'existence d'un syndrome d'hémorrhagie méningée. Ces faits sont intéressants à connaître, car ils peuvent induire en erreur et il y a grand intérêt au point de vue du pronostic à savoir s'il s'agit d'une hémorrhagie méningée en apparence primitive ou d'une hémorrhagie méningée symptomatique d'une méningite tuberculeuse.

D'autre part, nous nous sommes attaché à préciser les éléments du diagnostic entre l'épanchement accidentel de sang dans la cavité arachnoïdienne par piqûre d'une veine, l'hémorrhagie méningée simple et l'hémorrhagie symptomatique d'une méningite aiguë ou chronique.

A cet égard, nous avons montré toute l'importance de la recherche de la quantité d'albumine du liquide céphalo-rachidien après centrifugation : quantité insignifiante (0 gr. 10) au cas de piqûre accidentelle d'une veine ; quantité considérable (5 gr.) au cas d'hémorrhagie méningée véritable.

Atrophies optiques dans les affections méningées de la première enfance. (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, juin 1908.) En collaboration avec M. L. Babonneix.

Nous avons eu l'occasion d'observer trois cas d'atrophie optique au cours des affections méningées de la première enfance : le premier (5 mois) concernait une méningite cérébro-spinale, le second (4 mois) un cas de réaction méningée accompagnant une broncho-pneumonie, le troisième (18 jours) une hémorrhagie méningée. Chez ces trois nourrissons, l'examen ophtalmoscopique a décélé une atrophie optique bilatérale.

Cette atrophie était sans doute définitive ; le seul de nos malades qui a survécu est donc vraisemblablement voué à une cécité incurable. On connaissait déjà des cas de surdité consécutive à une méningite du premier âge et chez l'adulte, comme chez l'enfant déjà grand, on sait que les diverses lésions méningées, mais particulièrement la méningite cérébro-spinale, se compliquent parfois de cécité. Des faits analogues ne sont pas communs chez le nourrisson ; ils assombrissent singulièrement le pronostic déjà si grave des états méningés à cette période de la vie.

Hérédo-syphilis et maladie de Little. (*Annales des Maladies vénériennes*, décembre 1912.) En collaboration avec M. L. Babonneix.

En nous basant sur dix observations personnelles et en analysant quatre-vingts observations prises dans la littérature médicale, nous pouvons formuler les conclusions suivantes :

Étiologie. — La théorie qui rattache à l'hérédo-syphilis un certain nombre de rigidités spasmodiques congénitales se fonde sur des arguments :

a) D'ordre étiologique. L'hérédo-syphilis de la première ou de la seconde génération se retrouve assez souvent dans les antécédents des malades ;

b) D'ordre clinique. Trois éléments de présomption : 1° La maladie de Little s'observe surtout chez des prématurés. Or, la syphilis est une des causes les plus fréquentes de l'accouchement avant terme ;

2° Dans certains cas, les contaminations des parents est rendue très vraisemblable par l'étude des antécédents : avortements nombreux, venue au monde d'enfants morts-nés, multiléthalité infantile ;

3° Certains malades présentent en plus de leur affection nerveuse des signes qui sentent la syphilis : strabisme, hydrocéphalie.

Un signe de certitude. Présence de stigmates d'hérédo-spécificité : dents d'Hutchinson, exostoses, ostéite des os longs et de la base du nez ; rétinite pigmentaire, etc.;

c) D'ordre anatomique. Dans quelques autopsies, on a trouvé des lésions spécifiques : endartérite cérébrale, méningo-myélite transverse ;

d) D'ordre biologique. La réaction de Wassermann est souvent positive ;

e) D'ordre thérapeutique. Le traitement mercuriel donne parfois de très heureux résultats.

Si l'hérédo-syphilis est seule en cause, elle aboutit à la maladie de Little par l'intermédiaire de lésions nerveuses localisées aux faisceaux pyramidaux.

Pathogénie.— Si l'hérédo-syphilis est associée à un accouchement à terme difficile, il faut admettre dans la production des hémorrhagies méningo-encéphaliques l'association de deux facteurs pathogènes : la syphilis qui joue le rôle de cause préparante ou prédisposante et le traumatisme obstétrical qui joue celui de cause occasionnelle ou déterminante.

A propos de l'encéphalite aiguë hémorragique. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 24 juillet 1908.) **En collaboration avec M. R. Voisin.**

Il existe plusieurs variétés d'encéphalite : une encéphalite parenchymateuse pure répondant à des lésions cellulaires et secondaires à certaines infections ; une encéphalite diapédétique où l'infiltration conjonctive domine consécutive également à l'infection, — enfin une encéphalite hémorrhagique.

Autrefois, on considérait le ramollissement rouge du cerveau comme consécutif à une oblitération vasculaire ; le terme d'encéphalite hémorrhagique est de date récente, il fut créé pour désigner un état anatomique semblable, mais on fit jouer un rôle capital et direct à l'infection dans le déterminisme des lésions.

Chez deux nourrissons ayant succombé l'un à une broncho-pneumonie, l'autre à une méningite aiguë, l'encéphalite hémorrhagique était manifestement la conséquence d'une thrombose du sinus longitudinal supérieur.

Ces faits nous permettent de conclure que, dans la pathogénie du ramollissement rouge décrit autrefois par Parrot et Hutinel et rajeuni sous le terme d'encéphalite aiguë hémorragique, les oblitérations vasculaires et par conséquent les phénomènes mécaniques ont plus d'importance que les lésions infectieuses de nécrose cellulaire. Un point sur lequel on n'avait certainement pas insisté avant l'ère bactériologique était la nature infectieuse des oblitérations veineuses. Sans doute l'infection domine la pathogénie de la thrombose vasculaire, mais les phénomènes mécaniques interviennent ensuite presque seuls pour réaliser l'hémorrhagie cérébrale.

Un cas d'aphasie hystérique consécutif à un traumatisme important de la région rolandique gauche. (*Archives générales de Médecine*, 1905.)

Chez un ouvrier de trente-huit ans, un traumatisme important de la région rolandique gauche, détermina des phénomènes d'aphasie. S'agissait-il d'aphasie organique et fallait-il opérer le blessé ou, au contraire, s'agissait-il d'aphasie fonctionnelle et devait-on se contenter de traiter le malade par la suggestion. C'est un examen minutieux qui nous permit de conclure à l'aphasie hystérique : une hémianesthésie sensorielle de la langue fut le seul stigmate de névrose que nous ayons pu relever chez cet homme qui guérit rapidement sans intervention opératoire.

A ce propos, nous avons précisé les éléments du diagnostic différentiel entre l'aphasie fonctionnelle et l'aphasie organique, en montrant les différences cliniques de leur début, de leur période d'état et de leur évolution.

Sur un cas de tumeur cérébrale secondaire à une tumeur du sein. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, 13 juillet 1906.) En collaboration avec M. L. Rénon

Cette observation concerne une femme de cinquante-sept ans qui avait subi, vingt-huit ans auparavant, une opération sur la glande mammaire droite ; quelques années plus tard apparut sous la cicatrice une tuméfaction dont l'augmentation de volume se fit avec une extrême lenteur, tout plaidait en faveur de l'existence d'une tumeur bénigne.

L'autopsie montrait un squirrhe atrophique du sein, des ganglions néoplasiques dans l'aisselle et un noyau cancéreux secondaire en pleine substance cérébrale de l'hémisphère droit. Des troubles mentaux graves apparurent quatre ans avant la mort. Ils se manifestèrent par une tentative de suicide, puis par une céphalée persistante et du délire de persécution. Deux mois avant la mort, signes d'hémiparésie gauche organique.

Les lésions histologiques permettent de préciser la pathogénie des troubles cérébraux survenant au cours des tumeurs cérébrales et viennent à l'appui de la théorie de « l'intoxication de la substance cérébrale par les poisons cellulaires d'origine néoplasique », défendue par MM. Dupré et Devaux.

Au point de vue clinique, cette observation montre une fois de plus le danger qu'il y aurait à laisser évoluer une tumeur bénigne, même longtemps stationnaire et la nécessité dans les cas de ce genre d'opérations précoces aussi larges que possible.

TROISIÈME PARTIE

MALADIES INFANTILES

LE THYMUS

De 1908 à 1910, nous avons particulièrement étudié le thymus. L'examen systématique de cet organe, au cours des autopsies, nous a permis de décrire chez l'enfant des glandes vasculaires sanguines juxta-thymiques, glandes que nous avons retrouvées chez le veau.

Les examens histologiques nous ont permis de fixer les modalités de la régression pathologique du thymus dans le jeune âge, régression pathologique du thymus qui est exactement de même nature que chez le veau vaccinifère.

Nous avons, d'autre part, été frappés de la fréquence relative de la tuberculose du thymus.

Voici le résumé de nos recherches.

Note sur l'existence des glandes vasculaires sanguines non décrites juxta-thymiques. (*Soc. de Biologie,* 12 juin 1909.) En collaboration avec Mlle Feldzer.

Les formations anatomiques annexées au thymus sont constituées chez l'homme, d'après les classiques, par les thymus accessoires et les grains thymiques ayant une constitution identique à celle de l'organe principal. Quant aux glandes et aux vésicules thymiques, elles sont rattachées au système parathyroïdien, chaque parathyroïde étant constituée dans les cas types, par l'accolement d'une glandule parathyroïde, d'un lobule de tissu thymique et de une à plusieurs vésicules (Ch. Simon).

Nulle part, nous n'avons trouvé mention de glandes vasculaires sanguines juxta-thymiques, de structure spéciale, nettement différentes du thymus et des parathyroïdes. Nous avons constaté, à l'autopsie d'un enfant de deux ans, de petits corpuscules rougeâtres juxta-thymiques, ressemblant à première vue à de minuscules ganglions lymphatiques ; la structure en était pourtant différente. Depuis, nous avons recherché cet organe systématiquement et nous l'avons trouvé chez une quinzaine d'enfants.

La consistance est plus ferme que celle du thymus ; ces glandules sont

au nombre de une à trois pour chaque sujet ; elles sont presque toujours situées dans un dédoublement de la capsule du thymus. Leurs dimensions sont de deux à six millimètres.

La charpente de l'organe est formée par un lacis de vaisseaux sanguins et lymphatiques ectasiés, à parois minces. A la paroi de ces vaisseaux se raccorde un réticulum conjonctif délicat dans les mailles duquel sont disposées d'une part des cellules lymphatiques ordinaires et, d'autre part, des cellules nombreuses assez particulières qui paraissent l'élément caractéristique de cette formation. Ces cellules, isolées ou agglomérées, présentent un noyau arrondi et un protoplasma qui retient intensément les colorants basiques (bleu polychrome) même après une décoloration énergique.

Note sur les glandes juxta-thymiques du veau. (*Soc. Anatomique*, 31 juillet 1910.) En collaboration avec M. Rubens-Duval.

Ces glandes existent dans la série animale, nous les avons retrouvées avec les mêmes caractères histologiques chez le veau.

La régression pathologique du thymus dans le jeune âge. (*Soc. de Biologie*, 19 févr'er 1910.) En collaboration avec Mlle Feldzer.

Dans la plupart des affections chroniques du jeune âge l'atrophie plus ou moins considérable du thymus correspond à une régression pathologique de la glande. En effet, la régression scléreuse ne peut en aucune façon se comparer à l'involution physiologique qui aboutit à une transformation graisseuse progressive.

Qu'il s'agisse d'enfants atteints de syphilis héréditaire, de tuberculose, de myxœdème, d'athrepsie, d'hypotrophie, de rachitisme grave, ou de toute autre affection cachectisante, les modifications de la glande, qui aboutissent à la régression fibreuse pathologique, passent par un certain nombre de stades intermédiaires.

Nous avons pu décrire cinq stades de cette régression fibreuse qui aboutit, au terme extrême, à un bloc fibreux contenant de rares îlots cellulaires, seuls vestiges des lobules thymiques.

La régression pathologique du thymus chez le veau vaccinifère. (*Soc. Anatomique*, juillet 1910.) En collaboration avec M. Martel.

Chez le veau vaccinifère, la réaction du thymus paraît de même ordre que celle qui se produit chez l'enfant sous l'influence des affections les plus diverses (atrophie par régression pathologique).

Des mensurations furent pratiquées en 1907 et 1908 sur 188 thymus de veaux vaccinifères et sur un nombre à peu près égal de thymus de veaux pris comme témoins. Le ris de cœur fut seul examiné, car le ris de gorge est souvent atrophié à l'état normal. L'atrophie de la glande est considérable si l'on compare les dimensions moyennes du thymus normal à celles du thymus de veaux vaccinifères.

Veau normal : longueur, o m. 30 à o m. 40 ; largeur, o m. 07 à o m. 12 ; épaisseur, o m. 03 à o m. 07.

Veau vaccinifère : longueur, o m. 04 à o m. 15 ; largeur, o m. 01 à o m. 08 ; épaisseur, o m 01 à o m. 04.

Mais on doit aussi tenir compte de ce fait que chez un grand nombre

de veaux vaccinifères (76 sur 188), toute mensuration était impossible, l'organe étant complètement atrophié ou réduit à quelques lobules dissociés.

L'examen histologique nous montra qu'il ne s'agissait pas d'une involution physiologique prématurée par substitution de tissu cellulo-graisseux au parenchyme glandulaire, mais bien d'une régression fibreuse pathologique, dans laquelle on peut distinguer plusieurs degrés, mais dont l'aboutissant est la disparition du thymus.

Des modifications aussi considérables se produisent quelques semaines après le début de la première inoculation vaccinale à la génisse, et cependant la nutrition générale de l'animal ne semble pas s'en être notablement ressentie puisque le poids, au moment de l'abattage, est parfois supérieur à celui que l'on notait avant toute inoculation. C'est dire avec quelle rapidité le thymus réagit à l'infection chez les animaux jeunes.

Ce fait paraît d'ailleurs répondre à une loi de pathologie générale, puisque le thymus de l'enfant subit une atrophie semblable dans l'athrepsie et dans toutes les affections cachectisantes du jeune âge, qu'il s'agisse de syphilis héréditaire, de tuberculose, de myxœdème, d'athrepsie, d'hypotrophie, de rachitisme grave ou de toute autre affection.

La tuberculose du thymus. (*Revue de la Tuberculose,* décembre 1909.) En collaboration avec Mlle Feldzer.

Cette localisation est assez commune puisque nous avons pu en recueillir cinq observations en l'espace de quelques mois.

Dans les publications antérieures, les réactions phlegmatiques de voisinage et le retentissement sur les parties non tuberculeuses du thymus ont presque toujours été laissées dans l'ombre.

Nous avons comblé cette lacune en montrant non seulement le polymorphisme des lésions tuberculeuses, mais encore des réactions secondaires du parenchyme thymique.

Au point de vue clinique, la plupart de nos petits malades avaient un développement squelettique sensiblement normal, et on ne notait chez eux aucun des signes que les expérimentateurs ont constaté après ablation du thymus. Cela n'a rien de surprenant, puisque les parties du parenchyme glandulaire respectées par le processus tuberculeux présentaient des signes de grande activité cellulaire.

Par contre, nous avons été assez étonnés de ne trouver, du vivant de certains enfants, malgré l'hypertrophie du thymus, aucun signe témoignant d'une compression des organes du médiastin. Peut-être y a-t-il lieu de distinguer, à cet égard, les phénomènes congestifs et les accroissements rapides de la glande, des augmentations de volume progressives mais lentes qui laissent aux organes voisins le temps d'accoutumance.

LES MALADIES INFECTIEUSES AIGUES

Scarlatine

Nos recherches ont porté plus particulièrement sur cette maladie, en raison du fait que le pavillon de la scarlatine a été rattaché au service de la clinique infantile de l'Hôpital des Enfants Malades.

La surrénalite et la pancréatite scarlatineuses. (*Archives de Médecine des Enfants*, 5 mai 1912.) En collaboration avec M. J. Troisier.

Pendant deux ans, nous avons systématiquement recherché les lésions des glandes vasculaires sanguines au cours de la scarlatine.

Le corps thyroïde, les parathyroïdes, l'hypophyse ne sont touchés que par exception ; au contraire, les surrénales et le pancréas présentent souvent d'importantes lésions.

Insuffisance surrénale scarlatineuse. — A la *tachycardie* très rapide (150-200 battements à la minute) s'ajoutent parfois l'*arythmie* et toujours l'*hypotension artérielle* très accentuée, parfois à ce point qu'on ne peut la mesurer. Les bruits du cœur sont affaiblis. La matité cardiaque n'est pas accrue, sauf peut-être dans la phase agonique.

L'*asthénie* est telle que l'enfant, étendu sans mouvement, se refuse à parler, à boire. Parfois, il est dans un état de demi-sommeil entrecoupé de rêvasserie et de subdélire qui succède ou non à des crises convulsives avec agitation extrême et délire.

On note des *douleurs épigastriques* sourdes, profondes, exagérées par la palpation. On ne peut les distinguer de celles qui accompagnent la pancréatite scarlatineuse. Mais la résistance de la paroi n'est pas franche comme dans la péritonite et le siège des douleurs est plus élevé que dans le syndrome appendiculaire scarlatineux de Kauffmann.

Une seule fois, des douleurs lombaires furent notées. On observe ou non le phénomène de la ligne blanche et exceptionnellement de la mélanodermie. Un enfant a eu des vomissements comme ceux de la maladie d'Addison chez l'adulte. Les diarrhées vertes cholériformes sont à remarquer parmi des troubles intestinaux variés.

Plusieurs petits malades ont présenté des *érythèmes infectieux*, d'autres un *syndrome méningé*.

Enfin dans quatre cas, on a trouvé de l'*hypocholestérinémie* en rapport avec la diminution des lipoïdes constatée à l'autopsie dans les capsules surrénales, centre principal de la cholestérinémie.

Relativement à l'*anatomie pathologique*, retenons simplement que, à part les cas où la glande est détruite par une hémorrhagie massive, la substance médullaire paraît indemne. C'est la zone corticale, celle qui, normalement, sécrète une très forte proportion de lipoïdes (cholestérine, lécithine, etc.), qui est altérée. Et cette altération se résume en lésions dégénératives et hémorrhagiques avec disparition des lipoïdes normaux.

Pancréatite scarlatineuse. — Les matériaux manquent pour établir la pathologie de la pancréatite scarlatineuse.

A la période aiguë de la scarlatine, les *douleurs abdominales* feront penser à une pancréatite ou à une surrénalite. Il sera difficile de les rapporter à l'une ou l'autre des deux glandes car « elles traduisent beaucoup plus l'irritation des filets du sympathique que la réaction élective d'un viscère ». Un *amaigrissement* rapide et intense sera un second motif de soupçonner une pancréatite.

Pendant la convalescence, nous avons pu constater quelques signes transitoires d'insuffisance pancréatique : amaigrissement, selles abondantes, intolérance pour les matières grasses.

Les modalités classiques des réactions du pancréas à l'égard du virus

scarlatin sont sans doute complexes, variables, polymorphes. Elles nous ont semblé plus rares que l'insuffisance des surrénales.

Traitement. — Contre l'insuffisance surrénale, on donnera de l'adrénaline en solution au millième, non à la dose courante de II gouttes par année d'âge, mais à une dose double ou triple. On pourra même, si on veut une action rapide et continue, pratiquer des injections sous-cutanées de cette solution au millième diluée ou non dans du sérum physiologique. — On peut donner aussi o gr. 30 à o gr. 50 d'extrait total de surrénale. L'avantage théorique de l'extrait total, c'est de combattre le syndrome cardio-vasculaire, comme l'adrénaline, et, de plus, le syndrome asthénique lié à l'insuffisance corticale de la glande.

En cas de pancréatite, on aura recours à l'opothérapie pancréatique.

La pression artérielle dans la scarlatine de l'enfant. (*Journal de Physiologie et de Pathologie générales.*) En collaboration avec M. Nobécourt.

Il semble difficile au premier abord de dire si la scarlatine est une maladie hypertensive, hypotensive ou sans influence sur la tension artérielle, le fait aurait cependant de l'importance, puisque c'est une des maladies aiguës de l'enfance qui retentit avec le plus de fréquence et d'intensité sur l'appareil cardio-vasculaire et sur les reins.

On peut, malgré tout, se faire une opinion en comparant, chez le même malade, les pressions maxima, observées d'une part pendant les quatre premiers jours de la maladie, et, d'autre part, du trentième au quarantième jour, alors que l'enfant peut être considéré comme normal.

Dans ces conditions, on peut conclure que la scarlatine détermine au début une élévation de la pression artérielle. Mais, à partir du deuxième septénaire, elle n'a plus d'action hypertensive. Aussi l'hypertension qui a été notée dans la néphrite post-scarlatineuse doit-elle être rattachée à la complication rénale plutôt qu'à la maladie elle-même.

Fièvre typhoïde

Troubles du rythme respiratoire d'origine nerveuse au cours de la fièvre typhoïde de l'enfant. (*Arch. de Médecine des Enfants*, novembre 1907.) En collaboration avec M. Nobécourt.

Une enfant de cinq ans présente, pendant trois semaines, du deuxième au quatrième septenaire d'une fièvre typhoïde, une respiration lente et des irrégularités du rythme respiratoire. Même symptomatologie un peu anormale chez le frère et la mère de cette enfant.

Le diagnostic peut être difficile, en raison des autres signes de réaction méningée et d'une modification notable du liquide céphalo-rachidien avec la méningite tuberculeuse.

On peut admettre une prédisposition nerveuse spéciale familiale pour favoriser la localisation de la toxine diphtérique sur les cellules nerveuses.

Ces troubles respiratoires ne semblent pas comporter un pronostic particulièrement grave, puisque nos malades ont guéri.

Hyperesthésies douloureuses dans la fièvre typhoïde. (*Soc. de Pédiatrie*, mai 1909.) En collaboration avec M. G. Paisseau.

Une fillette de neuf ans a présenté, à la fin du troisième septenaire, une hyperesthésie douloureuse extrêmement accusée des téguments des membres inférieurs et de la moitié inférieure du tronc. Ces symptômes, assez pénibles pour la malade, persistèrent pendant une douzaine de jours.

Les faits de ce genre ne présentent pas seulement un intérêt de rareté, mais prêtent surtout à des considérations pratiques, en raison des erreurs de diagnostic dont ils pourraient être l'occasion ; toute une série de complications plus graves peuvent, en effet, revêtir à leur début une allure clinique assez analogue : ostéo-périostites, lymphangites, myosites, myalgies et surtout artérites pariétales.

L'intra-dermo-réaction dans la fièvre thyphoïde (*Soc. de Biologie*, **29 mai 1909.**) **En collaboration avec G. Paisseau.**

Observations de deux typhiques chez lesquels l'intra-dermo-réaction se montra positive dès les premiers jours de la maladie et négative pendant la convalescence.

Les modifications que provoquent les toxines eberthiennes dans les modalités de réaction de l'organisme à l'égard de la tuberculine sont intéressantes à signaler au point de vue clinique. On sait les difficultés du diagnostic de la typho-bacillose, aussi ne doit-on pas tenir compte du résultat de la réaction à la tuberculine qui peut être positive au début de la fièvre typhoïde en dehors de toute localisation tuberculeuse.

La Tuberculose

Tuberculose et hypertrophie infantile. (*Revue de la Tuberculose*, **1911.**)

Nous avons précisé les conséquences directes ou indirectes du bacille de Koch sur le ralentissement de la croissance du nourrisson, en utilisant les faits publiés par M. Variot et ceux que nous avons observés à la clinique infantile du Professeur Hutinel.

Nous avons pu vérifier l'exactitude des trois termes qui permettent de caractériser l'hypertrophie infantile : diminution de poids, diminution de taille, retard dans l'apparition des points d'ossification complémentaire (Variot).

Des formes pures, des formes associées au rachitisme doivent être décrites.

Ces formes cliniques correspondent à des formes anatomiques bien différenciées. Dans l'hypotrophie simple, tous les diamètres de l'os sont réduits par rapport à la normale. Dans le rachitisme simple, les diamètres de l'os ne subissent aucune réduction appréciable. Lorsque les deux dystrophies se combinent, elles donnent une réduction de tous les diamètres de l'os, une agénésie du point d'ossification épiphysaire, des lésions considérables du cartilage de conjugaison et des modifications quantitatives de la moelle osseuse. L'hypotrophie infantile comporte des indications thérapetiques importantes que nous avons résumées.

Les formes curables de la tuberculose aiguë chez l'enfant. (*Archives de Médecine des Enfants*, **mai 1911.**) **En collaboration avec M. Avirагnet.**

Les aspects cliniques de la tuberculose sont encore plus nombreux chez l'enfant que chez l'adulte. La notion de curabilité occupe, en matière de tuberculose infantile, une place prépondérante. Son importance est telle qu'elle légitime la destruction en formes rapidement mortelles et formes curables.

Les formes curables sont très nombreuses ; on observe tous les intermédiaires comme bénignité ou comme gravité initiale ou évolutive, que l'on envisage l'un ou l'autre des trois groupes suivants : les formes avec localisation apparente, les formes sans localisation apparente, les formes avec localisations multiples d'emblée.

Les formes localisées. La tuberculose des séreuses est une des formes les plus curables, notamment en ce qui concerne la plèvre et le péritoine. Une question plus controversée est l'existence d'une tuberculose curable des méninges. Nous en avons cependant observé un cas typique.

De même, la notion des arthropathies aiguës tuberculeuses est de date assez récente et personne actuellement ne peut nier la fréquence relative de ces manifestations. Les formes curables de la *tuberculose aiguë viscérale* sont de toutes les localisations les moins connues et les moins bien étudiées. Et pourtant, une preuve bactériologique indirecte nous est fournie par la constatation du bacille de Koch dans le sang, car il est rare que l'endocardite tuberculeuse n'ait pas été précédée d'une période de bacillémie tuberculeuse. Ces lésions tuberculeuses sont graves, mais elles sont susceptibles de guérison relative avec un reliquat d'endocardite chronique.

Les localisations pulmonaires sont plus souvent subaiguës ou chroniques que franchement aiguës. Toutefois, leur guérison n'est pas exceptionnelle.

Les formes sans localisation apparente. — Ces formes, rangées sous le nom de typho-bacillose, répondent à un type clinique bien défini. Elles sont moins bien connues que les formes localisées ; leur existence est cependant indéniable et repose maintenant sur un grand nombre d'observations.

Elles comportent une forme habituelle, d'intensité moyenne, une forme atténuée qui revêt le masque d'un embarras gastrique fébrile et une forme grave dont le tableau clinique rappelle celui des pyrexies graves avec symptômes ataxo-adynamiques.

Il est indispensable de bien les connaître pour faire aussi rapidement que possible un diagnostic précis et un pronostic exact de durée et d'évolution.

Nous nous sommes attachés à faire une étude aussi minutieuse que possible des différents symptômes de cette forme essentiellement curable de tuberculose aiguë.

Les formes à déterminations multiples se relient aux formes sans localisation apparente par les localisations précoces qui surviennent au décours de la typho-bacillose. Bien que la plupart des viscères ou des séreuses soient atteints, un pronostic fatal ne doit pas être porté comme en témoignent les rares observations de cette catégorie qui ont été publiées.

Dans toutes les formes de tuberculose aiguë dont le diagnostic est particulièrement difficile, il faut s'attacher à l'exploration du médiastin. En effet, la constatation d'une adénopathie trachéo-bronchique tuberculeuse, présente un triple intérêt : diagnostique, pronostique et prophylactique.

Au moment d'une poussée aiguë de typho-bacillose, cette localisation

permet de préciser un diagnostic souvent hésitant. Après la disparition des accidents aigus, sa constatation permet de savoir que les petits malades sont exposés, sous l'influence des causes les plus diverses, à des manifestations broncho-pulmonaires ou générales variées.

L'adénopathie médiastine est l'un des plus précieux indices de la tuberculose latente. Elle autorise à considérer les enfants qui en sont porteurs comme suspects et à les soigner comme tels. On doit prendre en pareil cas des mesures prophylactiques à l'égard des maladies infectieuses ou éruptives dont un certain nombre ont une influence désastreuse sur l'évolution générale de la tuberculose. C'est surtout la rougeole et la coqueluche que l'on doit redouter. Ces maladies sont d'autant plus dangereuses qu'elles ont, elles aussi, une prédilection pour le système lymphatique et en particulier pour les ganglions.

Nous avons souligné, à ce propos, ce fait clinique qui a son importance : si la santé ne demeure pas altérée chez un ancien tuberculeux après l'évolution des maladies précitées c'est que la guérison clinique de la tuberculose est vraisemblablement définitive. Cet élément de pronostic ultérieur est susceptible de rendre de réels services.

Pour mener à bien le traitement des formes curables de la tuberculose aiguë, il y a tout un ensemble d'indications d'hygiène, d'alimentation, de thérapeutique à observer tout d'abord pendant la période aiguë, puis lors de la convalescence.

La tuberculose latente du nourrisson. Son diagnostic. (*Revue de la Tuberculose*, avril 1912). En collaboration avec le Pr Hutinel.

Dans un mémoire que nous avons présenté au Congrès International de la Tuberculose de Rome, — avril 1912, — nous avons fait une mise au point de cette question en utilisant les publications antérieures et trois années d'études de la tuberculose du nourrisson à la Clinique Médicale des Enfants Malades. Nous avons pu faire 96 autopsies de nourrissons tuberculeux et les examens cliniques et de laboratoire ont porté sur 150 cas régulièrement suivis.

Malgré les méthodes nouvelles d'investigation, la découverte de la tuberculose du nourrisson reste, malgré tout, un problème difficile dans la plupart des cas. Et cependant, il importe d'attribuer aux signes obscurs du début leur valeur réelle puisque, à cet âge, le pronostic de la tuberculose est toujours très grave.

Affections diverses

Sténose hypertrophique du pylore chez un nourrisson. Gastro-entérostomie à l'âge de treize jours. Guérison. (*Soc. Méd. des Hôpitaux*, **1913.**) En collaboration avec M. P. Frédet.

Un nourrisson présente, à l'âge de dix jours, tous les signes d'une sténose hypertrophique du pylore. Quarante-huit heures d'observation montrent que le traitement médical est illusoire, l'enfant ayant perdu 450 gr. en vingt-quatre heures.

La gastro-entérostomie postérieure, suivie de lavages d'estomac, donna un excellent résultat. Dans les cas de ce genre, le succès est fonction de

la précision du diagnostic et surtout le résultat du traitement chirurgical est subordonné à la précocité de l'intervention.

La gastro-entérostomie pratiquée à treize jours constitue, à notre connaissance, le record de l'âge.

Ostéopsathyrose chez un enfant de trois ans et demi. (*Archives de Médecine des Enfants*, avril 1910.) En collaboration avec M. R. Voisin.

Chez un enfant indemne de rachitisme, huit fractures se produisirent, depuis la naissance, à l'occasion de causes insignifiantes. La répétition des fractures au même point assombrit le pronostic fonctionnel en raison des déformations par cal vicieux qui en sont la conséquence.

Fait curieux : les radiographies ne montrent aucune modification importante dans la structure des diaphyses ; les points d'ossification épiphysaires ainsi que les cartilages de conjugaison sont normaux.

Nous avons pu mettre en évidence des troubles musculaires décelés par l'examen électrique. Ils peuvent être comparés comme réactions : dans les membres inférieurs et dans le membre supérieur gauche, aux réactions des muscles ayant subi un traumatisme neuro-musculaire ; dans le membre supérieur droit, aux réactions des muscles simplement fatigués ou longtemps immobilisés. Il est à noter que ces troubles électriques sont assez étendus dans des régions qui n'ont pas été le siège de fractures, si bien que la maladie de Lobstein ne semble pas être une affection exclusivement limitée au squelette.

Sur une dystrophie ostéo-musculaire avec nanieme récemment décrite par M. Hutinel. (*La Presse Médicale*, 1er février 1913.) En collaboration avec M. C. Rœderer.

Une famille comprend la mère et trois enfants atteints de cette dystrophie dont voici les principaux caractères : le nanisme est noté dans toutes les observations. Les altérations des os sont les plus objectives ; elles atteignent par ordre d'importance les membres inférieurs, le bassin, la colonne vertébrale, le thorax, les membres supérieurs. La tête est généralement épargnée.

Les déformations des os sont superposables pour la plupart à celles du rachitisme. Les radiographies montrent que les lésions tiennent à la fois du rachitisme et de l'ostéomalacie. Les réactions musculaires sont très spéciales. L'examen clinique met en évidence une impotence fonctionnelle dont l'intensité ne paraît pas toujours proportionnelle à l'atrophie musculaire. L'examen électrique fait ressortir une hyperexcitabilité faradique et galvanique légère pour certains malades, très marquée pour d'autres.

L'impotence fonctionnelle nous a paru être améliorée par des injections intra-musculaires d'adrénaline.

A propos de la réaction de Meyer dans les néphrites. Importance de la distinction en néphrites congestives et néphritee dégénérativee. (*Soc. de Biologie*, 19 mars 1910.) En collaboration avec M. G. Paisseau.

On utilise couramment la réaction de Meyer, à base de phénol-phta-

léine, pour dépister les néphrites les plus légères et notamment les hémorrhagies histologiques du rein au cours de la scarlatine.

On aurait tort de conclure de la néphrite scarlatineuse aux autres variétés de néphrites et il ne faudrait pas croire que la réaction de Meyer est le procédé le plus sensible pour diagnostiquer le début d'une néphrite aiguë.

En effet, certains agents toxiques ou infectieux semblent porter leur action sur tous les éléments du rein, d'autres paraissent agir avec une électivité particulière tantôt sur l'appareil vasculaire de l'organe, tantôt sur l'épithélium rénal.

Des expériences que nous avons pu faire sur le lapin et des constatations faites en clinique dans les différentes variétés étiologiques de néphrite, il résulte qu'à côté des agents toxiques comme la cantharide qui ont une action prédominante sur l'appareil vasculaire du rein (*néphrite congestive*) ; à côté des substances, comme le sublimé qui, à doses moyennes, entraînent des lésions diffuses du rein (*néphrite mixte*), il existe des toxiques dont le nitrate d'urane est le type, qui lèsent uniquement les cellules des tubes contournés (*néphrite dégénérative*).

On peut aussi conclure de ces faits que les lésions congestives ne sont nécessairement liées, dans les néphrites aiguës, ni à l'intensité du processus, ni à son acuité, et qu'il existe une indépendance réelle entre les néphrites aiguës congestives et les néphrites purement dégénératives. La distinction anatomique sur laquelle insiste Castaigne possède donc également une individualité clinique.

Les insuffisances glandulaires en médecine infantile. Diagnostic et traitement. (*Le Bulletin Médical*, 8 novembre 1919.)

Le rôle des glandes vasculaires sanguines est beaucoup plus important chez l'enfant que chez l'adulte.

Nous avons envisagé successivement les manifestations cliniques en rapport avec l'insuffisance thyroïdienne, surrénale, hypophysaire, génitale, les insuffisances pluri-glandulaires. Nous avons résumé les faits cliniques bien connus ; nous avons surtout insisté sur ceux plus fréquents, mais moins objectifs qui ont été mis en lumière par les publications de ces dernières années.

Un cas de paludisme autochtone chez un nourrisson de quatre mois. (*Soc. de Pédiatrie*, février 1920.) En collaboration avec M. Ch. Bidot.

Le paludisme du nourrisson est très rarement observé dans la région parisienne. Ce cas nous a paru d'autant plus intéressant à mettre en valeur que le mode de transmission n'a pu être précisé. Cette question mérite de retenir l'attention en raison des nombreux foyers de paludisme autochtone qui sont survenus depuis la guerre.

Comme il s'agissait d'un paludisme grave, avec anémie forte, splénomégalie très importante (*plasmodium vivax*), nous avons fait une série de dix injections intra-musculaires de cinq centigrammes chacune de formiate de quinine. Le résultat a été excellent et s'est maintenu depuis.

QUATRIÈME PARTIE

AFFECTIONS DIVERSES DE L'ADULTE

Pendant notre séjour aux armées, dans un laboratoire d'armée, puis à l'intérieur dans un centre de paludéens, nous avons fait un certain nombre de recherches. Voici le résumé de celles que nous avons publiées.

Lss stomatitss fuso-spirillaires des soldats du front st leurs complications cutanées (érythèmes divers) ganglionnaires et viscérales. (*Le Progrès Médical*, 20 juillet 1918.) **En collaboration avec M. Tobé.**

Pendant près de trois ans de séjour aux armées, nous avons observé des syndromes cliniques qu'il était impossible de faire rentrer dans un cadre nosologique déterminé.

C'est ainsi que nous avons suivi des porteurs de lésions cutanées, d'érythème bulleux ou d'érythèmes polymorphes. Chez une autre catégorie de soldats, le diagnostic demeurait encore plus imprécis. Les lésions cutanées se limitaient à la face, mais le diagnostic d'entrée de scarlatine, de rougeole, n'était pas confirmé par l'évolution. Enfin, chez quelques soldats, la tuméfaction des régions parotidiennes et cervicales avait fait porter le diagnostic d'oreillons, mais là encore l'évolution n'était pas celle de cette maladie.

D'autre part, nous avons, entre temps, rencontré quelques cas d'angine de Vincent typiques compliqués d'érythèmes divers, en tous points semblables à ceux décrits par Simonin comme complication de l'association fuso-spirillaire.

Aussi nous sommes-nous demandé si les manifestations cutanées et ganglionnaires d'apparence si dissemblables n'étaient pas la conséquence d'une infection fuso-spirillaire bucco-pharyngée. Les allures cliniques, les résultats des examens bactériologiques, les effets du traitement nous ont permis de confirmer cette hypothèse.

De fait, les observations sont presque toutes calquées les unes sur les autres. Au début, on note presque toujours les signes communs à toute infection générale chez des soldats dont la dentition est mal entretenue ; ensuite apparaît une stomatite fuso-spirillaire, plus ou moins intense, qui précède de peu les manifestations cutanées et les adénopathies.

Nous avons toujours trouvé une prédominance de spirilles ou de fusiformes dans les lésions discrètes ou très accusées de stomatite.

Enfin, nous avons noté l'amélioration parallèle et progressive de la stomatite et des symptômes à distance sous l'influence du traitement suivant : nettoyage de la bouche et des dents avec brosse et eau simple, puis attouchement trois fois par jour d'une solution à 1 % de bleu de méthylène ou d'une émulsion à 1 pour 30 de néosalvarsan dans de la glycérine.

Le traitement général doit être institué lorsque les lésions de stomatite ou d'angine fuso-spirillaire sont particulièrement étendues ou qu'elles s'accompagnent d'érythème bulleux. Les injections intra-veineuses de néo-salvarsan à la dose de 0 gr. 30 tous les cinq jours sont remarquablement efficaces.

Au point de vue clinique, toutes les variétés d'érythèmes peuvent se rencontrer : érythèmes morbilliforme, scarlatiniforme, varicelliforme, polymorphe, bulleux, érythèmes localisés à la face, se présentant sous les formes maculeuse, maculo-papuleuse, vésiculeuse ou mixte.

Les réactions ganglionnaires sont aussi très variées ; deux modalités sont surtout à considérer, la macropolyadénite prise souvent pour une atteinte d'oreillons et l'adéno-phlegmon subaigu.

Les complications viscérales sont l'apanage des formes graves de stomatite, principalement de celles qui s'accompagnent d'érythème bulleux. Elles traduisent les déterminations septicémiques de lésions en apparence banales des muqueuses bucco-pharyngées.

Ces syndromes, en apparence disparates, constituent autant de symptômes prédominants d'une maladie infectieuse à point de départ bucco-pharyngé.

La thèse de Molènes-Mahon, consacrée en 1884, à l'érythème polymorphe, maladie infectieuse, renferme un certain nombre d'observations où les signes cutanés sont décrits avec un luxe de détails, les complications viscérales y sont presque toutes mentionnées, mais on n'y trouve qu'accessoirement noté, pour un certain nombre de malades, les ulcérations buccales ou gingivales, les symptômes généraux, y compris la conjonctivite du début.

Les relations de cause à effet entre les signes cutanés et les lésions buccales fuso-spirillaires datent du mémoire de Simonin (1901). Aussi ne doit-on pas considérer comme des entités morbides *nouvelles* les observations de spirillose récemment publiées et comportant comme symptômes saillants une stomatite ulcéreuse avec érythème polymorphe généralisé à grosses bulles.

Il y aura lieu, dans l'avenir, de faire, à la lumière de ces faits, une revision des érythèmes polymorphes, des hydroa-vacciniformes, d'un certain nombre d'éruptions et d'adénopathies cervicales dont la cause était considérée jusqu'alors comme obscure et qu'il était impossible de faire rentrer dans le cadre d'une maladie infectieuse ou éruptive déterminée.

Les injections systématiques intra-musculaires de quinine dans le traitement du paludisme. (*La Presse Médicale*, 4 mars 1918.) En collaboration avec M. E. Leenhardt.

Pendant une année, nous avons pu suivre l'évolution du paludisme dans un centre de l'armée comportant trois cents paludéens.

Le traitement que nous avons fait suivre à nos malades, en utilisant presque exclusivement les injections intra-musculaires de quinine-uréthane,

nous a donné des résultats tellement supérieurs aux autres médications usuelles que cette thérapeutique nous a semblé devoir constituer le traitement de choix du paludisme macédonien, indiscutablement plus grave que le paludisme d'Algérie ou de la plupart des autres colonies.

La méthode des injections systématiques de quinine offre des avantages importants :

1° *Disparition immédiate de tout accès* et des hématozoaires du sang. Cette formule est exacte au point de vue de la pratique clinique, sans qu'il faille la considérer comme rigoureuse au point de vue scientifique. Sur 453 malades hospitalisés de mai à décembre 1917, nous n'avons eu que 12 paludéens ayant eu un accès au cours du traitement et 4 malades apyrétiques dont le sang continuait à renfermer des croissants.

Sous l'influence des injections intra-musculaires de quinine, le paludéen le plus cachectique reprend en quelques jours un teint et un aspect général de bonne santé ;

2° *Absorption certaine* des quantités de quinine nécessaire aux malades ;

3° *Espacement* beaucoup plus grand des moments d'absorption du médicament : une injection allant de un à quatre jours au lieu de deux prises par jour dans le traitement par voie gastrique ;

4° *Fonctions digestives respectées*. En effet, l'inappétence, qui accompagne et suit les accès, disparaît rapidement sous l'influence de l'injection intra-musculaire de quinine. Il est loin d'en être ainsi quand la quinine est donnée pour l'estomac sous forme de cachet ou de solution ;

5° *Efficacité plus grande du traitement*, malgré les doses relativement faibles de quinine, par rapport aux doses employées dans le traitement par voies digestives.

Sur un total de 22.826 journées d'hôpital que 453 malades ont passées dans nos services, nous n'avons eu que 12 accès ; la moyenne quotidienne n'a été que de 0,05 %. Ce chiffre contraste singulièrement avec celui fourni par des statistiques récentes sur les résultats du traitement par voie gastrique, 5 à 35 accès pour 100 malades, suivant les jours.

Malgré ces avantages considérables, cette méthode n'a pas la faveur de la majorité des médecins. On a accusé ces injections d'être douloureuses et on les a incriminées dans la genèse d'accidents variés : induration, nécrose, suppuration, névralgies, sciatique. Mais l'enquête, pour chaque cas particulier, révèle une série de fautes de technique dont la plus grave, à notre sens, est de confier l'injection de quinine à des mains insuffisamment expertes. Ces injections faites par un médecin averti ne font courir au malade aucun danger. Sur 15.000 injections faites en l'espace d'une année, nous n'avons enregistré qu'une seule fois un hématome de la fesse avec production secondaire d'escarre et guérison ultérieure. Ce fait s'est produit d'ailleurs tout au début de notre pratique.

En raison du discrédit dont cette excellente méthode a été victime, nous avons rappelé les précautions élémentaires que l'on doit toujours observer :

Se servir d'une bonne solution limpide de quinine (chlorhydrate), 0,40 et uréthane 0,20 par centimètre cube. Observer une asepsie rigoureuse. Introduire l'aiguille dans une région souple. Veiller à ce que l'injection soit faite en plein muscle : les différentes parties de la région fessière sus-jacente à une ligne transversale passant par l'extrémité supérieure du sillon inter-fes-

sier constituent autant de lieux d'élection. Se garder de pousser l'injection dans une veine, aussi convient-il de faire l'injection en deux temps comme pour une injection d'huile grise. L'absorption trop rapide du médicament peut donner lieu à des accidents d'ailleurs transitoires : goût de quinine dans la bouche, congestion de la face, perte de connaissance.

La posologie du traitement peut être ainsi résumée : la *période d'accès*, le traitement doit être intensif sans se soucier du moment auquel se produira le prochain accès, sans s'inquiéter du stade de l'accès. On fait dès le diagnostic posé une injection intra-musculaire de 0,80 de quinine uréthane, cette injection sera renouvelée chaque jour, autant que possible à heure fixe. Dès le cinquième jour, un paludéen, anémié ou cachectique, commence à se recolorer ; le dixième jour, il est méconnaissable.

En *dehors des accès*, le traitement sera moins intensif, mais tout aussi systématique. L'expérience nous a montré qu'une dose de 0,80 de quinine tous les quatre jours était presque toujours suffisante pour empêcher le retour des accès et permettre au convalescent le relèvement de son état général.

Si les résultats immédiats sont excellents, les résultats éloignés sont malheureusement incertains, en raison des formes de résistance des parasites qui restent dans l'organisme. Aussi, la cure systématique de quinine par les injections intra-musculaires serait à réaliser pour les paludéens apyrétiques. La durée de ces cures et les intervalles de repos seraient à déterminer en se basant sur les observations cliniques et de laboratoire d'un certain nombre de malades donnés fournissant un travail moyen et soumis à des périodes régulières d'injections intra-musculaires.

La dysenterie à balantidium coli en France (à propos d'un cas autochtone). (*Gazette des Hôpitaux*, 20 novembre 1919.)

Une femme de soixante-trois ans donne des soins à un porc malade. Quinze jours après, elle est atteinte d'un syndrome dysentériforme qui entraîne rapidement un état grave. L'examen d'un flocon muqueux montre une quantité énorme de balaudium coli. Sous l'influence d'une série d'injections de chlorhydrate d'émétine, la guérison clinique fut obtenue.

Avant la guerre, cette maladie n'avait jamais été signlée en France. Pendant la guerre, les circonstances ont voulu que les laboratoires ne soient pas restés le monopole des grands centres. Des soldats contaminés par le balantidium coli ont été évacués sur des hôpitaux où le diagnostic a pu être précisé. Le cas que nous avons observé chez une paysanne serait demeuré ignoré, si nous n'avions pas eu un microscope à notredisposition dans la petite bourgade où était installé notre hôpital de paludéens. C'est à la faveur de ces recherches systématiques que trois observations de dysenterie à balantidium coli ont été publiées en France par Payan et Richet, par le Professeur Marcel Labbé, par Weill et Bergouignan. Notre observation est le quatrième cas observé en France.

Nous sommes persuadé que cette dysenterie est assez commune dans les campagnes, mais qu'elle passe toujours inaperçue.

Au point de vue clinique, les troubles intestinaux n'ont rien de caractéristique. Il s'agit, tantôt de selles dysentériques exactement semblables à celles de la dysenterie amibienne ou de la dysenterie bacillaire, comme ce fut

le cas pour notre malade. Le début se fit par de fortes coliques précédant l'évacuation de glaires, puis des vomissements et de la diarrhée apparurent. Quarante jours après le début, le syndrome dysentérique était constitué. Tantôt le contraire se produit, les selles dysentériques typiques constituent les symptômes intestinaux du début, de la phase aiguë, puis les évacuations prennent l'aspect de la diarrhée simple banale (Marcel Labbé). Tantôt les selles fréquentes, très petites, ne contiennent jamais ni glaires, ni sang rappelant les signes locaux de la tuberculose intestinale (Payan et Richet). Tantôt enfin c'est une pseudo-diarrhée, à type muqueux, plus qu'une diarrhée véritable sans douleurs, sans ténesme, sans coliques (Weil et Bergouignan).

D'une façon générale, le nombre des selles varie de six à vingt et même davantage dans les vingt-quatre heures, suivant l'acuité du processus anatomique, suivant le régime observé, etc.

C'est dire combien les modalités cliniques de cette dysenterie sont variables puisque les quatre observations françaises répondent à quatre types différents. Cette forme de dysenterie est particulièrement longue et sujette aux récidives.

Il ne semble pas que l'examen du sang puisse fournir un appoint sérieux au diagnostic, l'éosinophilie sanguine est inconstante.

Il semble que les injections sous-cutanées de chlorhydrate d'émétine aient une action indiscutable sur la vitalité du parasite. Payan et Richet ont obtenu, grâce à cette médication, une disparition rapide des infusoires, mais leur malade était au dernier terme de la cachexie et succombait trois jours après cette constatation.

Chez notre malade le résultat fut extrêmement rapide. Le nombre des selles passa de vingt en vingt-quatre heures à une en trente-six heures ; après 8 centigrammes d'émétine en injection sous-cutanée, les parasites n'étaient plus constatables. Huit jours de traitement, avec une moyenne journalière de 6 centigrammes, ont assuré une année de santé normale.

Les insuccès du chlorhydrate d'émétine concernent surtout des cas invétérés ; d'ailleurs, l'action de ce médicament indiscutable sur les parasites, paraît beaucoup limitée sur les kystes.

Aussi, les médications anciennes des syndromes dysentériques trouveront-elles leur application dans les cas de ce genre : lavements au nitrate d'argent, à l'eau oxygénée (Marcel Labbé), à l'acide salicylique, au tannin, etc.

Dans les cas particulièrement tenaces, il sera indispensable de mettre en œuvre un traitement de longue haleine qui s'attaquera, non seulement à l'infusoire, mais à ses formes de résistance. Nous pensons que des séries d'associations médicamenteuses analogues à celles qui ont été préconisées par Ravaut dans le traitement de la dysenterie amibienne seraient indiquées : injections intraveineuses de novarsenobenzol, injections sous-cutanées de chlorhydrate d'émétine, ingestion d'une pâte à base de charbon, de bismuth et d'ipéca.

La recherche de l'acide picrique dans les cas d'ictères simulés. A propos d'un procédé simple pour déceler le toxique dans le sang. (*Bull. des Soc. Pharmacologiques*, mai-juin 1917.)

La *technique* que nous avons proposée a le double avantage de ne nécessiter que la prise de quinze gouttes de sang à la pulpe d'un doigt et de

mettre à profit la réaction simple et sensible au bleu de méthylène-chloroforme.

Le sang est recueilli dans un tube de verre contenant 3 centimètres cubes d'eau salée à 9,5 o/oo. On agite pour favoriser le détachement et la rétraction du caillot. Puis on laisse le tube vingt-quatre heures à la température de la chambre. Un certain nombre de globules tombent au fond du récipient, le reste est emprisonné dans le caillot. On prélève alors, au moyen d'une pipette, 1 à 2 centimètres cubes de l'eau salée qui entoure le caillot. Ce liquide est légèrement teinté de jaune dans les cas d'ictères picriques ; on y ajoute quantité égale d'une solution de bleu de méthylène à 1/50,000. On agite vigoureusement, puis on ajoute dix à quinze gouttes de chloroforme ; on agite de nouveau, de façon à ce que le précipité microscopique se dissolve dans le chloroforme. Celui-ci se dépose au fond du tube, en prenant une teinte vert foncé (vert bouteille), si les quantités d'acide picrique sont importantes, vert clair si le toxique existe en faible porportion dans le sang.

Résultats cliniques : Chez tous les simulateurs atteints d'ictère provoqué par l'ingestion d'acide picrique, nous avons trouvé le toxique dans le sang par ce procédé.

D'autre part, la recherche faite, dans les mêmes conditions, chez 40 malades atteints d'ictère catarrhal, grave ou infectieux, s'est montrée constamment négative. Il en a été de même chez les malades à qui nous faisions prendre des doses moyennes ou fortes de médicaments usuels.

La réaction est d'autant plus franche que la recherche est pratiquée à une époque plus rapprochée du début de l'ictère ; on sait que celui-ci se produit, en général, deux à trois jours après l'ingestion du toxique. La réaction était nettement positive dans les conditions de nos examens, c'est-à-dire de dix à vingt jours après le début de l'ictère.

La sensibilité de la méthode est indéniable, et, en tous cas, très suffisante pour les recherches courantes ; en effet, nous avons pu déceler l'acide picrique à la dose de 4 milligr. par litre, soit dans une solution à 1/250,000.

TABLE DES MATIÈRES